ENDOXAN UND KLINISCHE ERFAHRUNGEN BEI DER BEHANDLUNG DES INOPERABLEN BRONCHIALKARZINOMS

Paul A. H. Töpfner

=

1964

AUS DER MED. KLINIK DES KRANKENHAUSES
III. ORDEN MÜNCHEN-NYMPHENBURG
Vorstand: Professor Dr. W. C. Meyer

ENDOXAN UND KLINISCHE ERFAHRUNGEN BEI DER BEHANDLUNG DES INOPERABLEN BRONCHIALKARZINOMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Paul A. H. Töpfner

aus München

München 1964

Dissertations-Druckerei Charlotte Schön, München 23, Belgradstr. 11, Tel. 361402

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. W. C. MEYER
Correferent:	Professor Dr. W. SEITZ
Dekan:	Professor Dr. R. BACHMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 2. 1964

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

GLIEDERUNG

A) EINLEITUNG:

Das Bronchialkarzinom heute

B) HAUPTTEIL:

I) Grundsätzliches über Endoxan

1. Chemische Vorbemerkungen
2. Die pharmakologische Wirkung von Endoxan
   a) in vitro
   b) in vivo
   c) Nebenwirkungen
      aa) allgemeine Intoxikationserscheinungen
      bb) Leber- und Nierenparenchymschädigung
      cc) Hämopoesehemmung
   d) zur Dosierung von Endoxan

II) Eigene klinische Erfahrungen bei der zytostatischen Behandlung von 26 inoperablen Bronchialkarzinomen mit Endoxan

1. Vorbemerkungen
   a) die Lebenserwartung beim unbehandelten Bronchial-Ca
   b) zur Problematik der Therapie beim Bronchial-Ca
   c) unser Krankengut
   d) die Anwendung von Endoxan bei unseren Fällen

2. Die Kasuistik

3. Auswertung unter Berücksichtigung der Remissionsdauer, der Überlebenszeit, der Blutsenkung (2-Stundenwert), des Gewichts, der Elektrophorese, der Notwendigkeit einer Kombination mit Antibiotika.

4. Die Endoxanverträglichkeit
   a) Organverträglichkeit
   b) Allgemeinverträglichkeit

C) SCHLUSS:

Zusammenfassung

A) EINLEITUNG

Die Sterblichkeit an Bronchialkrebs und anderen bösartigen Geschwülsten der Atmungsorgane erhöht sich bei den 45 - 65-Jährigen von Jahr zu Jahr. Nach einer Feststellung der statistischen Bundesanstalt in Wiesbaden starben im Jahr 1960 im Bundesgebiet 7015 Männer und 956 Frauen am Bronchialkarzinom und anderen bösartigen Geschwülsten der Atmungsorgane. Das bedeutet eine Sterbeziffer von 111,5 auf 100 000 bei den Männern und von 12,2 auf 100 000 bei den Frauen. 1952 betrugen die Sterbeziffern noch 62,4 bei 100 000 Männern und 8,9 bei 100 000 Frauen. Die Zunahme der Krebserkrankungen der Atmungsorgane mit tödlichem Verlauf von 1959 bis 1960 betrug allein nahezu 8 Prozent. Unter den Organkrebsen bei Männern steht das Bronchialkarzinom heute an erster Stelle und hat somit das Magenkarzinom überflügelt.

Histogenetisch handelt es sich vor allem um eine Zunahme des Oat-cell- oder Haferzellkarzinoms, das für ein operatives Vorgehen nicht geeignet ist, und um das Pflasterzell-Karzinom, mit seinen verhornenden und nicht verhornenden Varianten, das vergleichsweise gutartig ist und lange keine Metastasen setzt. Das Adenokarzinom hingegen, das hinsichtlich der Bösartigkeit zwischen dem kleinzelligen Haferzellkarzinom und dem Plattenepithel-Karzinom steht, nimmt gewissermaßen eine Sonderstellung ein, denn es hat an der allgemeinen Zunahme des Bronchialkrebses nicht teil.

Interessant ist die Häufung des Lungenkrebses an Orten mit erhöhter Bevölkerungsdichte, die zwangsläufig eine erhöhte Industrialisierung und damit einen höheren Grad von Luftverschmutzung zur Folge hat. In Städten mit mehr als 1 Million Einwohner erliegen jährlich 29 von 100 000 Männern dem Bronchialkarzinom; in Großstädten mit 250 000 bis 1 Million Einwohner beträgt die Mortalitätsrate 22,9, in Städten mit weniger als 250 000 Einwohnern 17,5 und sinkt schließlich in ländlichen Gegenden auf 14,6 per 100 000 Männer ab. 50)

Stehen wir dieser Erkrankung, die das medizinische Problem des Jahrhunderts zu werden scheint, heute ohnmächtig gegenüber, insbesondere, wenn die Krankheit, wie meist, soweit fortgeschritten ist, daß sie nicht mehr operativ angegangen werden kann? Mit anderen Worten, sind wir heute in der Lage, auf chemotherapeutischem Wege diesen hoffnungslos Kranken zu helfen?

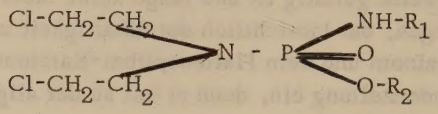
Die vorliegende Arbeit kann naturgemäß eine endgültige Antwort auf diese Frage nicht geben. Die Zahl der in unserer Klinik ausschließlich zytostatisch behandelten Fälle von Bronchialkarzinomen, die für eine Operation oder Strahlenbehandlung nicht mehr infrage kamen, ist zu gering, um daraus allgemein gültige Schlüsse ziehen zu können. Die Arbeit kann deshalb lediglich als ein Baustein zu einer großen Gesamtstatistik gesehen werden.

B) HAUPTTEIL

I) GRUNDSÄTZLICHES ÜBER ENDOXAN

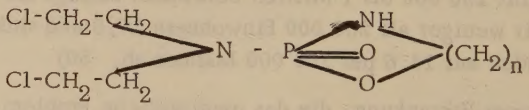
1. Chemische Vorbemerkungen

Um Krebs-Chemotherapeutika mit höherer Selektivität der Tumorwirkung zu entwickeln, wurde versucht, das Prinzip "Transportform-Wirkform" bei den hochaktiven N-Lost-Verbindungen anzuwenden. Man vermutete, daß Phosphamid- und Phosphorsäureester-Bindungen eine bessere Angriffsmöglichkeit für tumorspezifische enzymatische Reaktionen bieten und synthetisierte N-Lost-Phosphamide bzw. -Phosphamidester. Bei der Synthese erhielt man je nach Wahl der Reaktionskomponente Triamide, Diamidomonoester- und Monoamidodiester-Verbindungen, die chemisch und pharmakologisch geprüft wurden. Die chemotherapeutisch interessantesten Produkte gehörten zu der Gruppe der Diamidomonoester und zwar speziell der Phosphamidester des Bis-(-Chloräthyl)-amins (siehe Formel I



Formel I

Am günstigsten erwiesen sich Derivate, die in dem amidartig verknüpften Rest eine n-Propylen-Gruppe enthalten, die sowohl zyklisch (siehe Formel II) als auch mit endständiger Hydroxyl-Gruppe kettenförmig angeordnet sein kann.



Formel II (Endoxan)

In vitro sind die Diamidomonoester-Verbindungen stabil und inaktiv. Ihre Ionisationsgeschwindigkeit in Bikarbonat gepufferter wässriger Lösung ist nur gering, ebenso ihre cytotoxische Aktivität in vitro. Damit verhalten sie sich wie inaktive Transportformen 1).

In vivo hingegen zeichnen sich im chemotherapeutischen Versuch besonders die Derivate mit verknüpfter n-Propylengruppe durch ihre hohe cancerotoxische Wirksamkeit aus. Gleichzeitig findet sich eine stark verminderte Allgemeintoxizität gegenüber den bisher bekannten Lost-Verbindungen. Dieses unterschiedliche Verhalten in vitro einerseits und in vivo andererseits bedeutet eine Verwirklichung des

Prinzips Transportform-Wirkform 1).

Die Tumorselektivität von Endoxan unter dem Gesichtspunkt des Transportform-Wirkform-Prinzips wurde durch Versuche mit tritiummarkiertem Endoxan experimentell gestützt 2). Dabei fand sich im Primärtumor eine fünf- bis zehnfach höhere Aktivität als im normalen Gewebe. Über das unterschiedliche Verhalten des Endoxans in vitro und in vivo wird im folgenden Teil näher eingegangen.

2. Die pharmakologische Wirkung von Endoxan

Lost-Derivate besitzen die Fähigkeit, im biologischen Milieu als alkylierende Agentien zu wirken. Sie reagieren durch Bildung von Carbenium-Radikalen mit den Carboxyl-, Hydroxyl- oder Sulfhydryl-Gruppen der am Zellaufbau beteiligten Proteine und Fermente. Dabei entstehen Veränderungen der Viscosität des Zelleiweißes durch brückenartige intra- und intermolekulare Vernetzungen 3). Der cytostatische Effekt hierbei ist abhängig von der Beweglichkeit der -ständigen Chloratome der Lostamine 4), da Carbenium-Radikale erst nach der Ionisation der Chloratome gebildet werden können. Dabei wiederum hängt die Reaktionsfähigkeit der -Chloratome von den Ladungsverhältnissen des zentralen Stickstoff-Atoms ab. Durch Veränderungen der Basizität kann die Reaktionsfähigkeit der Chloratome gesteuert und damit die biologische Wirksamkeit verändert werden. Entscheidend für die pharmakologische Wirkung ist die Freisetzung des hochreaktiven Bis-(-Chloräthyl)-amins, d.h. die Lösung der P-N-Bindung zwischen Loststickstoff- und Phosphorsäurerest. Die cancerotoxische Wirkung ist abhängig von der Menge des freigesetzten Bis-(-Chlor-äthyl)-amins im Tumorgewebe 1), durch Aufspaltung der P-N-Bindung. Bei den Diamidoestern ist die Azidität des Phosphorsäurerestes groß und damit die P-N-Bindung fest. (Elektronegativer Phosphorylrest, positiv geladener Loststickstoff). Das bedeutet eine Herabsetzung der Aktivität der funktionellen -Chloräthylgruppen und erklärt die geringe Reaktivität dieser Verbindung in vitro bei gleichzeitig geringer Toxizität 1). Lost-Phosphamidester zeichnen sich somit durch eine wesentlich verlangsamte Abspaltung der Chlorionen aus 5), 6), 7), 8), 9).

a) Die pharmakologische Wirkung von Endoxan in vitro

Lost-Phosphamidester sind in vitro nahezu inaktiv. Bei direktem Einbringen von Endoxan in Säugetier-Zellkulturen bestätigte sich die Inaktivität auch bei Zellstämmen, die Experimental-Tumoren entstammten, die in vivo ansprachen. Dagegen wies Serum von Ratten, das 15 - 30 min. nach einer einzelnen intraperitonealen Dosis von 500 mg/kg Endoxan gewonnen wurde, bei Säugetier-Zellkulturen einen ausgeprägten Hemmeffekt auf. Serum, das in vitro mit Endoxan inkubiert wurde, war ebenfalls unwirksam. Einen ausgeprägten Hemmeffekt wiesen auch Leberextrakte von Ratten auf, die mit Endoxan behandelt waren. Dieser Effekt fehlte

bei Milzextrakten, war bei Nierenextrakten nur spurenweise vorhanden und fehlte bei Leberextrakten, die von Ratten stammten, die zuvor kein Endoxan bekommen hatten 10). Mit Lost-Phosphamidestern inkubierte Gewebskulturen zeigten eine Zunahme degenerativer Zellformen 11), jedoch war eine Hemmung des Mitoseindex erst bei einer subtoxischen Dosis von 200 - 1000 mg % zu erkennen 12), 13). Ferner zeigten mit Endoxan behandelte Krebszellen des Joshida-Ascites-Sarkoms nach dem Überimpfen ungehemmtes Wachstum 8), 14). Endoxan zeigt keine Hemmung der PGADH (Phospho-Glycer-aldehyddehydrogenase) in reifen und unreifen Leukozyten 15), 16), außerdem wurde keine wesentliche antibakterielle Wirkung des Endoxans festgestellt 17).

b) Die pharmakologische Wirkung von Endoxan in vivo.

In vivo erwiesen sich die Lost-Phosphamidester als hoch wirksam. Eine Bestätigung dafür, daß die Freisetzung der cytostatischen Wirkgruppe Bis-(-Chloräthyl)-amin anscheinend erst in der Zelle selbst unter den günstigen Hydrolysebedingungen des plasmatischen Milieus erfolgt 5). Die Freisetzung wird vermutlich durch Öffnung des Phosphamidesterringes eingeleitet 5), 6), 8).

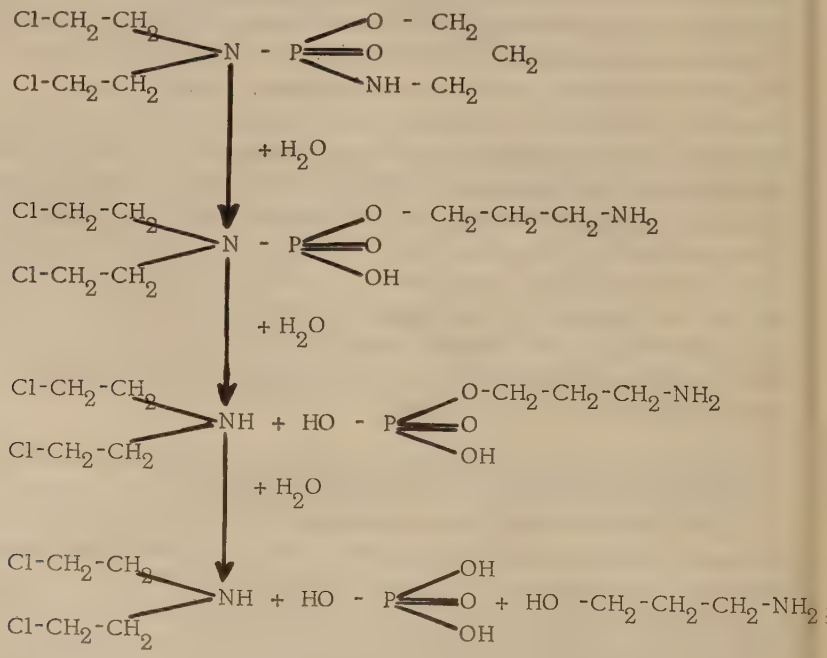


Abb.: Aufspaltung von Endoxan zur cytostatisch aktiven Wirkform

In dieser intrazellulär ablaufenden Entfaltung der cytostatischen Wirksamkeit liegt der besondere Wirkungscharakter der Lost-Phosphamidester begründet. Cytostatika wandern von außen in die Zelle ein; ihre Konzentration ist im Plasma höher als im Kern 18). Darin liegt der Unterschied des cytostatischen Effekts gegenüber den ionisierenden Strahlen, die Zellkern und -Plasma in gleicher Intensität treffen 19), 20). Lost-Phosphamidester wirken besonders auf das Zellplasma ein und weniger auf den Zellkern 21). Von Cytostatika mit vorwiegend auf das Cytoplasma gerichteter Wirkung kann man am ehesten eine organotrope Selektrivität erwarten 3).

Am Sloan-Kettering-Institut für Krebsforschung in New-York wurde die "Antitumorwirksamkeit von Endoxan" in vivo getestet 22). Bei 16 soliden Mäuse-, 9 soliden Ratten-, 3 Hamster-, 2 Mäuse-Aszites-Tumoren, 1 Mäuse-Leukämie, 1 Mäuse-Virus-Leukämie und 1 Hühner-Tumor wurden Endoxan, Stickstoff-Lost, Stickstoffoxyd-Lost und Aminophenylalanin-Lost therapeutisch angewendet. Nach diesen Untersuchungen war Endoxan am wirksamsten: Bei 26 dieser 33 Tumoren wurde eine deutliche oder vollständige Hemmwirkung erzielt. Die wiederholte intraperitoneale Injektion von 50 mg/kg Endoxan täglich führte, wenn die Behandlung bei 1 Tag alten Geschwülsten durchgeführt wurde, bei folgenden Tumoren zu einer vollständigen Hemmung: Sarkom T 241 (durch 1,2,5,6-Dibenzanthrazen hervorgerufen), Karzinom 1025, WAGNER- und RIDGWAY-Knochen-Sarkome, Mecca-Lymphosarkom, Aszites-Sarkom 180 und EHRLICH-Aszites-Karzinom.

Tägliche Dosen von 25 mg/kg Endoxan führten zu einer vollständigen Hemmung folgender Ratten-Tumoren: FLEXNER- und JOBLING-Karzinom, WALKER-Karzino-Sarkom 256, JENSEN-Sarkom, IGLESIAS-Sarkom, MOORE-Sarkom Nr. 1, funktioneller Nebennierentumor IGLESIAS und funktioneller Ovarialtumor IGLESIAS und schließlich auch beim CRABB-Sarkom des Hamsters. Im Falle des Karzinoms 1025 und MOORE-Sarkoms Nr. 1 wurde ein vollständiger Tumorrückgang erst nach Abschluß der 3. Woche nach der Tumortransplantation erzielt. Ein deutlicher Hemmeffekt mit Endoxan wurde beim Sarkom 180, EHRLICH-Karzinom, BASHFORD-Karzinom 63, Adeno-Karzinom E 0771, MIJONO-Adeno-Karzinom, LEWIS-Blasen-Karzinom, LEWIS-Lungen-Karzinom, Gliom 26 sowie bei der FRIEND-Virus-Leukämie und der Leukämie L 4946 beobachtet.

Endoxan zerstörte bei einer Dosis von 50 mg/kg täglich bei Mäusen und von 25 mg/kg täglich bei Ratten die folgenden voll ausgebildeten 7 Tage alten Tumoren: Karzinom T 241, Karzinom 1025, LEWIS-Blasen-Karzinom, WAGNER- und RIDGWAY-Knochen-Sarkom, Mecca-Lympho-Sarkom und Leukämie L 4946 der Maus. Bei den Ratten wurden durch die oben angeführte Dosis folgende 7 Tage alten Tumoren zerstört: FLEXNER-JOBLING-Karzinom, WALKER-Karzinom-Sarkom 256, JENSEN-Sarkom, IGLESIAS-Sarkom, MOORE-Sarkom Nr. 1 und MURPHY-STURM-Lympho-Sarkom der Ratte.

Bei spontanen Mamma-Adeno-Karzinomen der Maus wurde durch intraperitoneale Injektion von täglich 25 - 50 mg/kg über 7 - 14 Tage ein mäßig starker Hemmeffekt erzielt, außerdem nur eine leichte Hemmwirkung (keine Tumorrückbildung) auf vollausgebildete, durch Methylcholandren hervorgerufene Sarkome der Maus. Vorläufige Untersuchungen zeigten, daß Lungenmetastasen bei Mäusen, hervorgerufen durch Injektion von ca. 25000 Krebszellen (LEWIS-Lungen-Karzinom) durch mehrere tägliche Injektionen von 50 mg/kg Endoxan vollständig zerstört wurden. Andere geprüfte Substanzen besaßen nur einen geringen oder gar keinen Hemmeffekt.

An der Chirurgischen Klinik der Universität Miami/USA wurden Versuche mit einer Kombinationstherapie und einer Therapie mit einzelnen Präparaten durchgeführt 23). Dabei ergab sich bei der Behandlung des R-C-Karzinoms der Maus mit 6-Merkaptopurin und Endoxan 24 Stunden nach der Implantation eine Heilungsquote von 77 %, mit Endoxan allein 42 %. Bei der Behandlung von 6-Merkaptopurin allein betrug die Heilungsquote 47 %. Bei 3 Tage alten Tumoren war die Heilungsquote bei der Kombinationsbehandlung mit Endoxan und 6-Merkaptopurin 39 % und bei 7 Tagen alten Tumoren schließlich nur mehr 10 %.

c) Nebenwirkungen

aa) Allgemeine Intoxikationsreaktionen

Die Höhe der Endoxandosierung wird im allgemeinen weniger durch die Hemmwirkung auf die Hämopoese bestimmt, als vielmehr durch allgemeine Intoxikationsreaktionen. Nach übereinstimmender Aussage sämtlicher Autoren verläuft die parasympathico-mimetische und zentral erregende Wirkung beim Endoxan milder als bei den üblichen Lost-Derivaten. Dennoch werden Übelkeit, Brechreiz und Appetitlosigkeit am häufigsten beschrieben, vor allem bei Tagesdosen von 300 mg und mehr 24). Dazu kommen Allgemeinerscheinungen, die seltener beschrieben werden, wie Abgeschlagenheit, Kopf- und Gliederschmerzen, depressive Stimmungen, Schleimhautveränderungen wie Stomatitis, Zungenschleimhautatrophie, Pharyngitis, Ösophagitis und Diarrhoe. Häufiger werden isolierte Harnblasenblutungen beschrieben 25). Amenorrhoe oder Spermiogenese-Hemmungen sind bekannte Nebenerscheinungen jeder cytostatischen Therapie, ebenso flüchtige Erytheme, Atrophie und Schuppung der Haut, sowie atrophische Nagelstörungen 17), 26). Eine weitere bekannte Nebenerscheinung ist die Endoxan-Alopezie. Nach Untersuchungen an der Dermatologischen Universitätsklinik Pretoria/Transvaal reagierten etwa 40 % der behandelten Patienten mit einer Alopezie. Dabei wurde kein Zusammenhang mit der Dosierung, dem Einfluß des Cytostaticums auf das weiße Blutbild oder mit einer gleichzeitig durchgeführten Röntgenbestrahlung gefunden. Es wurde lediglich festgestellt, daß jüngere Frauen der weißen Rasse zu stärkerem Haarausfall neigen, wobei die Haare an den Kopfrändern weniger aus-

fielen. Augenbrauen und Wimpern wurden niemals befallen. Die Alopezie erwies sich stets als reversibel und begann gewöhnlich in der 3. Behandlungswoche 27).

bb) Leber- und Nieren-Parenchym-Schäden

Während im Tierversuch toxische Parenchymschäden an Leber und Niere nachgewiesen werden konnten, die sich in einer serösen Entzündung der Leber und einer toxischen Nephrose äußerten, wurde bis jetzt beim Menschen nach Verabfolgung von Endoxan kein Anhalt für eine Parenchymschädigung gefunden 28). Zum Auftreten einer hepatotoxischen Nebenwirkung bedarf es der Summation mehrerer schädigender Faktoren, die im wesentlichen durch die Grundkrankheit selbst und durch interkurrente Infekte gegeben sind. (Z.B. epidemische Hepatitis, exacerbierte Tuberkulosen, Septicopyämien). Sind diese Bedingungen gegeben, so kommt es unter der cytostatischen Therapie zu einem zusätzlichen direkten und indirekten schädigenden Einfluß auf das Leberepithel. Eine stärkere Gefährdung ergibt sich jedoch erst bei einer Kombination von Cytostatica mit Corticosteroiden aufgrund der potenzierten Verschlechterung der zellulären und mesenchymalen Abwehrreaktionen. Jeder Ikterus im Laufe einer cytostatischen Therapie sollte durch Leberbiopsie geklärt werden, denn bei interstitiellen infiltrativen Prozessen oder bei intra- und extrahepatischen Metastasen ist die Anwendung von Cytostatica durchaus indiziert, während sie bei floriden degenerativen Leberparenchymschäden vermieden werden sollte 3). Darüber hinaus kann eine vorbestehende Pancytopenie das Auftreten einer Leberschädigung begünstigen 29). Jedoch sind bei der üblichen klinischen Dosierung toxische Leberschädigungen nicht zu erwarten, selbst wenn die Dosierung bis in die Leukopenie geführt wird.

cc) Die Hemmung der Hämopoese durch Endoxan

Endoxan führt wie alle Cytostatica in höheren Dosen zur Hemmung der Hämopoese. Eine eindeutige Relation zwischen der verabfolgten Gesamtdosis und der Intensität der Zellminderung konnte jedoch bisher noch nicht nachgewiesen werden 30). Einmalige Dosen sind wirksamer als entsprechend über einen längeren Zeitraum verteilte Dosen 3). Kachektische Patienten sind wesentlich empfindlicher, ebenso reagiert ein durch ionisierende Strahlung vorgeschädigtes Knochenmark durch Summation der Hemmeffekte häufiger und stärker durch Agranulocytosen 31), 32) 30), 33), 34). Man kann daraus die Folgerung ziehen, daß sowohl die Ausgangslage des Gesamtorganismus als auch des Knochenmarks für die Hämopoesehemmung entscheidend ist 35), 36).

Bei vergleichenden Testungen an der Ratte fand sich nach einer intraperitonealen Injektion von 200 mg/kg Endoxan im peripheren Blut als erstes eine rasche und anhaltende Depression der Lymphocyten 37). Später entwickelte sich eine Granulocytopenie, die von einer granulocytotischen Phase gefolgt war. Der Thrombocy-

tenabfall setzte stets verzögert ein, war relativ flüchtig 38) und erholte sich bald zu überschießenden Werten. Die Hemmung der Erythropoese erwies sich als relativ gering 38). Das Maximum der Zellminderung bestand am 3. bis 6. Tag. Alle Vorgänge waren gut reversibel und am 8. bis 10. Tag weitgehend normalisiert.

Im Knochenmark fand sich die auffälligste Hemmwirkung am 6. Tag. Sie äußerte sich im wesentlichen nur in einer Minderung der stab- und segmentkernigen (beschleunigte Zellausschwemmung), während die jugendliche Granulopoese am 3. bis 9. Tag deutlich stimuliert wurde. Die Erythropoese wurde kaum beeinflußt. Die Thrombopoese hingegen deutlich, aber nur flüchtig 38).

d) Zur Dosierung von Endoxan

Endoxan wurde bis heute im allgemeinen in Dosen von 100 - 200 mg bis zu einer Gesamtdosis von 7 - 10 g intravenös verabfolgt. Neue Untersuchungen von H. Druckrey und Mitarbeitern haben ergeben, daß die bisherige Dosierung nicht zweckmäßig ist 48). Da die neuen Untersuchungen von Druckrey außerordentlich gut experimentell untermauert sind, sollen sie nachfolgend im Auszug wiedergegeben werden.

Da die Wirkung der heute vorhandenen Krebstherapeutika leider noch begrenzt ist, erscheint es umso notwendiger, die gegebenen Möglichkeiten voll auszunützen. Dafür spielt, ähnlich wie in der Strahlentherapie die zweckmäßige Dosierung eine entscheidende Rolle. Druckrey u. a. haben am Beispiel des Endoxan umfangreiche experimentelle Untersuchungen durchgeführt, deren praktische Bedeutung durch die klinische Forschung geprüft und untermauert werden muß.

Aufgrund ihrer Ergebnisse sollte die bisher übliche Dosierung von 200 mg pro Patient, also etwa 3 mg/kg, die auch bei unserem Krankengut angewendet wurde, durch eine "Stoßtherapie" mit möglichst hohen Einzeldosen in entsprechend längeren Zeitabständen ersetzt werden. Diese Art der Dosierung hat nicht nur den Vorteil der überlegenen therapeutischen Wirksamkeit und vermeidet die Erzeugung einer Resistenz der Tumorzellen, sondern soll bei sorgfältiger Berechnung auch die Gefahr der chronisch toxischen Schädigung weitgehend ausschließen. In den längeren Zeitintervallen zwischen den Einzeldosen kann nach Druckrey jedesmal eine vollständige Erholung des Patienten und seiner normalen Funktionen eintreten. Darüber hinaus ermöglicht die Stoßtherapie die hier besonders notwendige individuelle Dosierung, da der Arzt nun die Reaktion des Tumors und des Patienten abwarten kann und darnach den Zeitpunkt und die Höhe der nächsten Dosis bestimmt.

Druckrey empfiehlt den Begriff der "therapeutischen Einheit". (TE), da er die Aufgabe eines therapeutischen Index in der Krebschemotherapie für unmöglich hält. Die TE ist definiert durch 1 % der LD 50. Druckrey bestimmte sowohl die Kumulation der toxischen Effekte des Endoxans bis zur letalen Wirkung, als auch die

Kumulation der therapeutischen Wirkung des Endoxans durch Vergleich der Wirkung täglich wiederholter Gaben mit einer einmaligen Dosis. Dabei zeigte sich, daß die Größe des Kumulationsmaximums der toxischen Effekte, errechnet nach der Formel

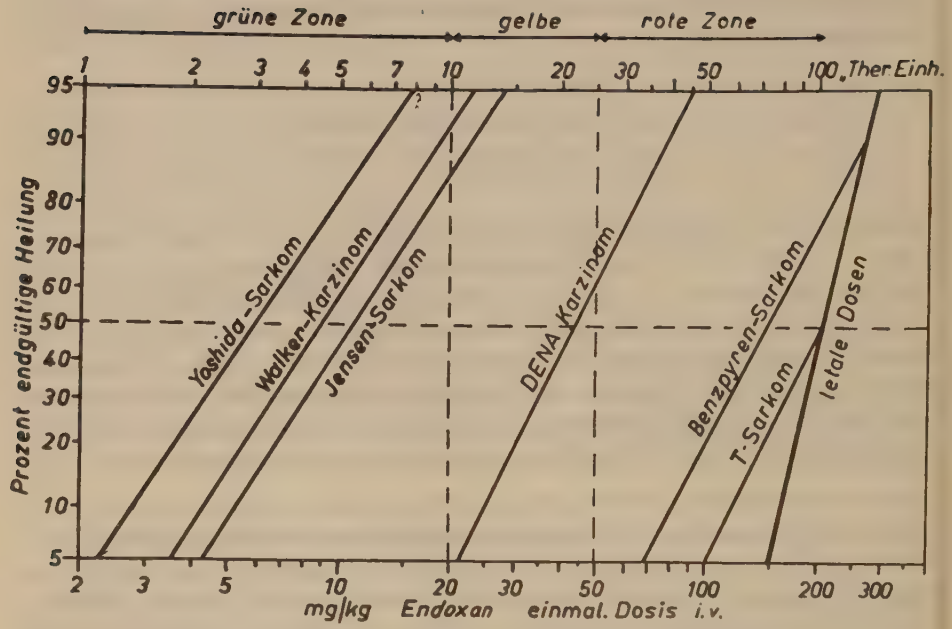
$$K_{max} = D/R_{(\Delta t)}$$

R = reversibler Anteil pro Tag

Δ_t = Zeitabstand

erheblich höher liegt, wenn Endoxan täglich gegeben wird. Die Bestimmung des nach 1 Tag noch vorhandenen "Kumulationsrestes" ergab unabhängig von der Höhe der Dosierung etwa 95 %, während der reversible Anteil der toxischen Wirkung nur 5 % ausmachte. Druckrey errechnet damit, daß die toxischen Wirkungen beim Endoxan bis zum Zwanzigfachen der Einzeldosen kumulieren, wenn die Einzeldosis täglich gegeben wird. ($\Delta_t = 1$). Mit zunehmendem Zeitabstand zwischen den Einzeldosen nimmt der Kumulationswert dann entsprechend ab (bei $\Delta_t > 12$ Tage sogar steiler), so daß wesentlich höhere Einzeldosen angewandt werden können.

Die Kumulationsgröße des therapeutischen Effekts erwies sich im Gegensatz zur toxischen Wirkung als stark abhängig von der Höhe der Dosierung, und nahm mit dieser oberhalb eines Schwellenwertes erheblich zu (Konzentrationswirkung). Die Kumulationsgröße des therapeutischen Effekts blieb aber stets erheblich geringer, als die der noch unbekannten toxischen Effekte, die eine letale Wirkung bedingen können. Darnach ist die Voraussetzung für eine fraktionierte Dosierung nicht gegeben. Eine Dauerbehandlung mit täglichen kleinen Gaben erscheint vielmehr gefährlich. Beim Endoxan dürften die Tagesdosen trotz großer therapeutischer Breite mit Rücksicht auf die Kumulation zum Zwanzigfachen des toxischen Wirkungswertes nicht größer sein als höchstens 2 TE = 4 mg/kg. Davon ist aber nur eine sehr begrenzte therapeutische Wirkung zu erwarten. Siehe nachfolgende Abbildung nach Druckrey.



Dosis-Wirkungsbeziehungen für die endgültige Heilung bei sechs verschiedenen Tumorstämmen nach einmaliger Injektion von Endoxan. Abszisse: Dosierung, unten in mg/kg Körpergewicht, oben in therapeutischen Einheiten = Prozente der LD 50.

Die Grundlagen für die Berechnung der zweckmäßigen Dosierung unter Berücksichtigung der toxischen Kumulation werden in der nachfolgenden Tabelle gegeben.

1	2	3	4	5	6
		regelmäßige Gabe konstanter Dosen nach Δt Tagen			
Δt Zeit abstand Tage	R reversibler Teil der Wirkung %	K_{max} Maximum der Kumulation Vielfache	$D_{(\Delta t)}$ Dosierungsfaktor Vielfache	klinische Dosierung für K_{max}=50 mg/kg (25 TE) mg/kg	mg/70 kg
1	5	20	1	2,5	175
2	10	10	2	5	350
4	18,6	5,5	3,6	9	630
7	30	3,3	6	15	1050
10	40	2,5	8	20	1400
14	51	2	10	25	1750
21	66	1,5	12,6	32	2200
28	76	1,3	15	38	2700

Tabelle für die klinische Dosierung von Endoxan bei Wahl verschiedener Zeitabstände (Δt) zwischen den Einzeldosen unter Annahme einer toxischen Kumulation von 95 % pro Tag.

Spalte 4 zeigt, daß bei einem Zeitabstand von sieben Tagen bereits das 6-fache der bei täglicher Gabe vertretbaren Dosis ohne Gefahr regelmäßig verabfolgt werden kann, bei Δt = 14 das 10-fache usw. Für die Dauertherapie muß notwendigerweise ein bestimmtes Kumulationsmaximum als Grenzwert festgelegt werden. Wird dafür ein Wirkungswert von 25 TE = 50 mg/kg angenommen, (gelbe Zone, die Dosis kann noch unbedenklich gegeben werden, während darüber hinausgehende Dosen als rote Zone in der Abbildung über die Dosiswirkungsbeziehungen bezeichnet sind. Sie müssen als gefährlich angesehen werden oder scheinen nur bei vitaler Indikation vertretbar) so dürfte die ED bei täglicher Gabe mit Rücksicht auf die starke toxische Kumulation nur 1/20 davon betragen, also 1,25 TE = 2,5 mg/kg. Bei Δt = 7 Tage können dagegen 15 mg/kg und bei einem Zeitabstand von 14 Tagen sogar 25 mg/kg ständig gefahrlos gegeben werden. In Spalte 6 sind die entsprechenden Einzeldosen für einen Patienten mit 70 kg angegeben. Soll die Dosierung während der Therapie erhöht werden, so läßt sich aus der obigen Tabelle ersehen, wieviel Prozent von der Wirkung der vorangegangenen Dosis bis zu einem bestimm-

ten Zeitpunkt bereits reversibel oder noch kumulationsfähig vorhanden ist, wie hoch also die nächste Dosis sein kann. Druckrey hält einen Tumor, der auf hohe ED von 20 - 40 mg/kg nicht anspricht, für resistent und eine Chemotherapie für nutzlos.

II) EIGENE KLINISCHE ERFAHRUNGEN BEI DER ZYTOSTATISCHEN BEHANDLUNG VON 26 INOPERABLEN BRONCHIALKARZINOMEN MIT ENDOXAN

1. Vorbemerkungen

a) Die Lebenserwartung beim unbehandelten Bronchial-Ca.

Nach einer neuen Statistik hängt die Lebenserwartung beim unbehandelten Bronchialkarzinom von der lokalen Ausdehnung und Metastasierung des Tumors, vom histologischen Typ und in geringem Ausmaß auch von der Lokalisation der Geschwulst ab. 49)

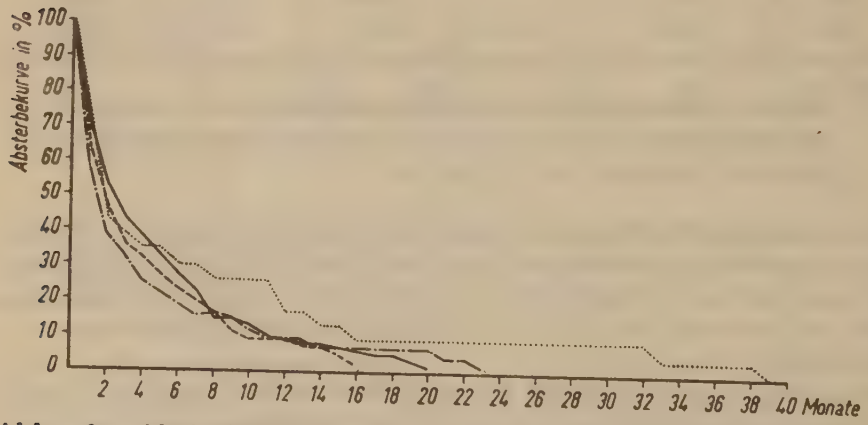


Abb. 2: Absterbekurve unbehandelter Bronchialkarzinome geordnet nach dem histologischen Typ:
——— Plattenepithelkarzinom (111 Pat.)
— — — anaplastisches Karzinom (44 Pat.)
—·—·— kleinzelliges Karzinom (69 Pat.)
- - - - Adenokarzinom (23 Pat.)

nach H. Berndt und Mitarbeitern

Nach der Einteilung in vier Stadien nach Wildner und Hüber, die sich nicht wesentlich von der Unterscheidung nach Annacker unterscheidet, ist der Zeitpunkt, zu dem 50 % der Fälle verstorben sind, für das Stadium I (lokal begrenzter Tumor ohne Lymphknotenmetastasen) nach 10 Monaten; für das Stadium II (Infiltrierung in den Nachbarlappen und Metastasierung in die inneren und äußeren Hiluslymphknoten) nach 5 Monaten; für das Stadium III (der Tumor hat die Lungengrenzen überschritten mit Metastasen in den Bifurkationslymphknoten, im Tracheobronchialwinkel und in den paratrachealen und mediastinalen Lymphknoten) nach 2,5 Monaten; für das Stadium IV (Überschreitung der Lungengrenzen in großer Ausdehnung mit lympho- und hämatogenen Fernmetastasen) nach 1,2 Monaten.

Beim Vergleich der Patienten mit kurzer Überlebensdauer (weniger als 3 Monate) ergibt sich nach H. Berndt und Mitarbeitern gegenüber denen mit längerer Überlebensdauer (6 Monate) ein Anstieg des durchschnittlichen Alters von 59,4 auf 66,5 Jahre. Gleichzeitig sinkt die Anamnesedauer von 5,0 auf 3,8 Monate. Außerdem zeigt sich eine Abnahme des Anteils mit Fernmetastasen von 60 % auf 33 %; eine Abnahme der unreifen Karzinome von 20 % auf 8 % und eine Zunahme der Plattenepithelkarzinome von 10 % auf 25 %.

b) Zur Problematik der Therapie beim Bronchialkarzinom

Das Bronchial-Ca ist für die Beurteilung eines therapeutischen Erfolges aufgrund seines gleichartig rapiden Verlaufes und seiner guten röntgenologischen Erfaßbarkeit bevorzugt geeignet. Durch eine Operation kann nur in 8 - 10 % der Fälle eine Heilung erzielt werden. Der Heilerfolg der Strahlentherapie ist ebenfalls umstritten. Das Hauptanwendungsgebiet der Zytostatika und speziell des Endoxans sind die mesenchymalen Geschwülste. Hier hat man bisher auch die besten Erfolge erzielen können, während die epithelialen Tumoren bis jetzt immer noch am "besten" auf die chirurgische Behandlung ansprechen. Da die Therapie mit Messer und Strahl bei unserem Krankengut jedoch nicht infrage kam, blieb als letzter Ausweg die Chemotherapie, um den hoffnungslos Kranken ihre Leiden erträglicher zu gestalten.

Bei der Chemotherapie des Bronchial-Ca ist grundsätzlich zu bedenken, daß die Vorsymptome von den ersten klinischen Symptomen bis zur Stellung der Diagnose in der Regel 4 - 5 Monate dauert und bis zum Start der Chemotherapie weiterhin 2 - 3 Monate vergehen, so daß Bronchialkarzinome erst im präfinalen Stadium, etwa 4 - 8 Wochen vor dem statistisch zu erwartenden Tode der Chemotherapie zugeführt werden. 31) Da die Chemotherapie mit Endoxan bis zum Remissionsbeginn weiterhin einige Wochen benötigt, wird es verständlich, daß in der letzten Phase des durch zusätzliche Komplikationen verwischten Krankheitsgeschehens eine therapeutische Beeinflussung nicht mehr möglich ist.

c) Unser Krankengut bestand aus 26 Patienten mit fortgeschrittenen inoperab-

len Bronchialkarzinomen, so daß nur noch eine Chemotherapie infrage kam. Acht dieser 26 Fälle hatten bereits Fernmetastasen, waren also im Stadium IV - V, die übrigen 19 entsprachen etwa dem Stadium III nach Anacker. Sie waren durch die Ausdehnung der Geschwulst, wegen der verminderten Vitalkapazität und des schlechten Allgemeinzustandes inoperabel. In 23 Fällen wurde ausschließlich Endoxan zur Tumorbehandlung verwendet, da der schlechte Allgemeinzustand oder eine bereits bestehende Metastasierung eine Strahlenbehandlung ausschloß. In 2 Fällen wurde zusätzlich bestrahlt (Fall 11 und 20). Dabei zeigte sich zwar ein rascheres Ansprechen des Tumors auf die Strahlenbehandlung, die erzielten Remissionen waren jedoch nur von kurzer Dauer und der Allgemeinzustand der Patienten verschlechterte sich. Wir sahen in der Kombinationsbehandlung keine besonderen Vorteile analog den von anderen Autoren beschriebenen Fällen 39).

In 1 Fall (Fall 24) wurde im Anschluß an eine Probethorakotomie zunächst bestrahlt und dann eine Endoxankur durchgeführt.

Bei primärer Anwendung der Chemotherapie soll nach der Ansicht verschiedener Autoren keine Agranulozytose auftreten 40), 41), 42), so daß die Strahlentherapie unmittelbar im Anschluß an die Chemotherapie einsetzen kann. Dagegen sind nach einer Strahlenvorbehandlung Agranulozytosen unter der zytostatischen Behandlung wesentlich häufiger 32), 33), 34). Daraus ergeben sich Gesichtspunkte, die bei der Frage, welcher Therapie zunächst der Vorrang gegeben werden soll, zu berücksichtigen sind. Unsererseits kann zu diesem Problem bei den wenigen kombiniert behandelten Fällen nicht Stellung genommen werden.

Die Strahlentherapie wurde in 2 Fällen durch das Rieder-Institut der Universität München (Fall 11; 24) und in einem Fall (Fall 20) durch die Röntgenabteilung unseres Hauses (leitender Arzt Chefarzt Dr. Schoen) durchgeführt.

Von den 26 Fällen war die Diagnose in 19 Fällen histologisch gesichert. In 7 Fällen stand die Diagnose klinisch und röntgenologisch eindeutig fest.

Es handelte sich bei den histologisch gesicherten Fällen um:

5 Haferzell-Karzinome (Fall 1; 4; 10; 11; 20)
8 Plattenepithel-Karzinome (Fall 12; 17; 19; 21; 22; 23; 25; 26)
4 verhornende Plattenepithel-Karzinome (Fall 13; 14; 18; 24)
2 nicht näher zu differenzierende Karzinome (Fall 9; 16)

Die histologische Untersuchung wurde durch Professor Dr. L. Singer am Institut für Pathologie des Krankenhauses München-Schwabing durchgeführt.

Sämtliche behandelten Fälle waren Männer im Alter zwischen 31 und 78 Jahren. Alle bis auf einen waren starke Raucher. Wenn der Zigarettenrauch nach Druckrey auch nur ein schwaches Karzinogen ist, so ist doch nachgewiesen, daß es durch eine jahrzehntelange Einwirkung hoher Dosen zu einer vermehrten Häufigkeit des

Bronchialkrebses kommt. Nach neueren Untersuchungen werden als kanzerogene Faktoren hoher Tabakkonsum, Luftverseuchung, chronische pulmonale Erkrankungen und gewerbliche Noxen herausgestellt. Bei einigen dieser Faktoren dürfte der Effekt in den nächsten Jahren deutlich zutagetreten, wie z.B. der zunehmende Zigarettenkonsum bei Frauen. Als Expositionszeit werden 20 Jahre angegeben 43). Eine eindeutige Klärung der Zusammenhänge steht bis heute jedoch noch aus. Wohl nicht zuletzt deswegen, weil die finanziellen Interessen großer Wirtschaftszweige und des Staates in dieser Frage vor der Volksgesundheit rangieren.

d) Die Anwendung von Endoxan erfolgte in allen Fällen intravenös, wobei die gute Venenverträglichkeit besonders hervorgehoben werden muß. Wir verabfolgten durchschnittlich zwischen 7 und 12 g Endoxan. In einigen Fällen ließ sich wegen schlechter Allgemeinverträglichkeit nur eine niedrigere Gesamtdosis verabreichen. Die höchste erreichte Gesamtdosis betrug 19 g (Fall 25). Wir hielten uns grundsätzlich an die bisher übliche Therapie mit täglichen Dosen, wobei wir 200 - 400 mg Endoxan verabfolgten. In 2 Fällen (Fall 21; 8) trat erst nach einer Erhöhung der Tagesdosis von 200 mg auf 300 mg bzw. 400 mg eine spürbare Besserung ein. Jede unterschwellige Dosierung birgt die Gefahr einer Reizwirkung auf den Tumor in sich. So wachsen experimentell erzeugte Tumoren bei niedriger Dosierung wilder als zuvor 44), nach Druckrey soll es ja sogar zu einer Resistenz des Tumors kommen. Darin besteht auch die Schwierigkeit einer periodisch alternierenden Therapie, da nach Unterbrechung der Chemotherapie zuweilen rapide Verschlechterungen mit plötzlich einsetzenden massiven Metastasierungen auftreten 45), 46), 47).

2. Kasuistik

Nachstehend wird kurz über die Anamnese und den Krankheitsverlauf unserer Fälle berichtet.

Fall 1

K. S. 61 m, starker Raucher, stationäre Aufnahme am 3. 6. 59. Klagt seit 6 Wochen über hartnäckigen Husten, Herzklopfen mit Stechen in der Herzgegend, Atemnot, Gewichtsabnahme und Inappetenz. Röntgenologisch zeigt sich eine scharf abgegrenzte Verschattung des gesamten re. Oberfeldes mit einem apfelgroßen Tumor am re. Hilus. Die Bronchoskopie ergibt eine Wandverdickung des re. Stamm- und Oberlappenbronchus. Die histologische Untersuchung der Probeexcision zeigt ein völlig unreifes Haferzell-Ca. Es werden insgesamt 3300 mg Endoxan verabreicht. Bei guter Leukozytenverträglichkeit kommt es zu einem geringgradigen Haarausfall. Das Allgemeinbefinden des Patienten verschlechtert sich laufend. Röntgenologisch ist keine Besserung nachweisbar, gleichbleibend schlechter Befund. Kein Rückgang der subjektiven Beschwerden. Am 14. 7. 59 Exitus unter dem Zeichen eines Herz- und Kreislaufversagens.

Fall 2

F. S. 56 m, starker Raucher, stationäre Aufnahme am 4. 9. 59. Eine vorhergehende ambulante Untersuchung wegen proktitischer Beschwerden ergab einen stark reduzierten Allgemeinzustand bei erhöhter Blutsenkung und quälenden Schlafstörungen. Weiter fand sich eine handbreit vergrößerte und derbe knollige Leber bei normalen Leberfunktionsproben. Die Thoraxaufnahme ergab eine diffuse Verschattung des li. Oberfeldes mit Verbreiterung des li. Hilus und deutliche Infiltration in beide Unterfelder. Aufgrund dieser Befunde wurde die Diagnose Bronchial-Ca mit Lebermetastasen gestellt. Eine Bronchoskopie zur Sicherung der Diagnose wird von dem Patienten abgelehnt. Einleitung einer Endoxanserie bis zu einer Gesamtdosis von 2000 mg, die gut vertragen wird. Mäßige Besserung der subjektiven Beschwerden. Am 25. 9. 59 drängt der Patient auf seine Entlassung. Die Kontrollaufnahme am 23. 9. zeigt einen Rückgang der diffusen Verschattung im Bereich der li. Lunge bei unverändertem sonstigen Befund. Entlassung in hausärztliche Behandlung. Die Endoxantherapie wird vom Hausarzt fortgesetzt. Der Patient bekommt täglich 100 mg Endoxan oral verabfolgt. Am 2. 11. 59 kommt der Patient zu einer ambulanten Kontrolle. Er klagt erneut über Schlaflosigkeit, Schmerzen in der Brust und Nachtschweiße. BSG 42/61, Blutbild: Ery 4500, Leuco 7900, FI 0, 9, Hb 87 %. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden 8000 mg Endoxan verabfolgt. Da die erneute stationäre Aufnahme abgelehnt wird, erfolgt die Weiterbehandlung durch den Hausarzt. Der Patient erscheint nicht mehr in unserer Ambulanz.

Fall 3

J. R. 66 m, starker Raucher, stationäre Aufnahme am 20. 5. 59. Schon seit 1 Jahr bemerkt der Patient ein schlechteres Allgemeinbefinden mit Appetitlosigkeit und

allgemeiner Erschöpfung. Seit 6 Monaten besteht ständiger Hustenreiz mit gelbbraunem schleimigem Auswurf, 6 kg Gewichtsabnahme. Röntgenologisch findet sich eine diffuse Verschattung des re. Oberfeldes. Am Hilus stellt sich ein etwa hühnereigroßer Tumor dar, so daß der dringende Verdacht auf ein Bronchial-Ca besteht. Eine Bronchoskopie wird von dem Patienten abgelehnt. Unter antibiotischer Behandlung und Herz- Kreislaufmitteln werden insgesamt 3 g Endoxan verabreicht. Am 16. 6. drängt der Patient auf seine vorzeitige Entlassung. Weiterbehandlung durch den Hausarzt mit oralen Gaben von Endoxan 100 mg täglich. Am 17. 7. 59 kommt der Patient erneut zur ambulanten Kontrolle. Bisher wurden 6 g Endoxan verabreicht. Er klagt über Kreuzschmerzen, Appetitlosigkeit und eine weitere Gewichtsabnahme. Die BSG ist mit 35/54 etwas zurückgegangen. Röntgenologisch zeigt sich das re. Oberfeld gegenüber der Voruntersuchung vermehrt strahlendurchlässig. Jedoch finden sich im re. Unterfeld geringe Infiltrationen. Der Tumor am re. Hilus ist in seiner Größe unverändert. Da der Patient seine neuerliche stationäre Aufnahme ablehnt, wird er wieder in hausärztliche Behandlung entlassen. Er erscheint nicht mehr zur weiteren Kontrolle.

Fall 4

P. O. 51 m, starker Raucher, stationäre Aufnahme am 16. 9. 59. Bei einer ambulanten Voruntersuchung wurde der Verdacht auf ein Bronchial-Ca geäußert. Der Patient klagt sei 3 Monaten über starken Hustenreiz mit Auswurf, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Die Röntgenaufnahme zeigt eine homogene Verschattung des re. Unterfeldes mit Verbreiterung des re. Hilus. Die histologische Untersuchung einer durch Bronchoskopie gewonnenen Probeexcision zeigt ein völlig unreifes Haferzell-Ca. Es werden insgesamt 10 g Endoxan verabreicht. Während des stationären Aufenthaltes kommt es mehrmals zu schweren Retentionspneumonien, die sich jedoch mit Supracillin beherrschen lassen. Der Allgemeinzustand des Patienten ist nach Abschluß der Behandlung erstaunlich gut. Die abschließende Röntgenkontrolle zeigt einen Rückgang der infiltrativen Veränderungen im re. Unterfeld. Es besteht noch eine mäßig dichte, inhomogene Verschattung im re. Unterfeld. Die Endoxanverträglichkeit war sehr gut. Die BSG ist mit 20/38 gegenüber 27/43 bei der Aufnahme etwas zurückgegangen. Der Reizhusten und ein bestehender Stridor sind völlig zurückgegangen. Der Appetit ist gut, der Patient hat subjektiv keine Beschwerden mehr. Entlassung am 14. 12. 59 in hausärztliche Behandlung.

Am 5. 1. 1960 Kontrolluntersuchung. Röntgenologisch zeigt sich keine Befundänderung. Die BSG ist mit 14/35 weiterhin etwas zurückgegangen. Die untere BWS und LWS findet sich bei der Durchuntersuchung druck- und klopfempfindlich. Am 2. 2. 60 erneute stationäre Aufnahme, nach Verschlechterung des Allgemeinbefindens und hohem Fieber mit starken Schmerzen in der LWS. Die BSG ist mit 110/130

stark erhöht. Unter antibiotischer Behandlung und Herz-Kreislaufmitteln erneute Endoxanserie von 4,2 g. Nach anfänglicher Besserung erneuter Rückfall. Final kommt es zu Verwirrungszuständen, der Patient ist nicht mehr ansprechbar. Exitus letalis am 26. 2. 60. Bei der Sektion finden sich bei kleinem Primärtumor zahlreiche Metastasen im Pankreas, der Leber, der li. Nebenniere, der V. jugularis sin. und der Lendenwirbelsäule.

Fall 5

D. E. 59 m, starker Raucher, stationäre Aufnahme am 6. 7. 60. Der Patient klagt seit 3 Monaten über Oberbauchbeschwerden mit Inappetenz und 3,5 kg Gewichtsverlust, Kurzatmigkeit und ziehende Schmerzen in der re. Schulter und der vorderen, seitlichen und hinteren re. Thoraxwand. Die Röntgenaufnahme zeigt einen basalen Erguß re. mit starker, vom Hilus ausgehender Infiltration. Die Pleurapunktion ergibt ein hämorrhagisches Exsudat, das Tumorzellen enthält. Unter antibiotischem Schutz und Herz-Kreislaufmitteln werden insgesamt 6 g Endoxan verabreicht. Die Schmerzen lassen sich nur mit Polamidon beherrschen. Die Röntgenkontrolle am 5. 9. 60 zeigt eine Zunahme des Pleuraergusses und der infiltrativen Veränderungen. Im weiteren Verlauf kommt es zu zunehmendem Reizhusten und einem Gewichtsverlust von 4 kg. Der Patient dringt auf seine Entlassung. Entlassung am 23. 9. 1960 in moribundem Zustand.

Fall 6

F. H. 69 m, Raucher, Erstaufnahme am 27. 7. 1960. H. klagt seit 6 Wochen über rezidivierend auftretende erhöhte Temperaturen und Oberbauchbeschwerden. Die Krankenhauseinweisung erfolgt unter dem Verdacht einer Bronchopneumonie. H. befindet sich bei der Aufnahme in einem stark reduzierten EZ und AZ. In der linken Schlüsselbeingrube sind mehrere derbe Knoten zu tasten. Die Röntgenaufnahme zeigt einen kleinfaustgroßen Hilustumor links bei erheblicher hilärer Stauung beidseits und basalpleuritischen Residuen. Gleichzeitig besteht eine diffuse vasculäre Myocardschädigung mit Extrasystolie. Unter Gabe von Herz- und Kreislaufmitteln werden insgesamt 2 g Endoxan verabreicht. Zunehmender Reizhusten und Zunahme der Auswurfmenge, gleichzeitig Auftreten von Atemnot. Die Senkung steigt an und beträgt terminal 80/105 gegenüber 32/55 bei der Aufnahme. Röntgenologisch zeigt sich keine Befundbesserung. Am 20. 9. 60 treten erstmals Wahnideen und Reflexdifferenzen auf. Wegen völliger Appetitlosigkeit und dem zunehmend schlechtem Allgemeinbefinden mußte die Endoxanbehandlung vorzeitig abgebrochen werden. Am 24. 9. 60 Exitus letalis unter dem Zeichen des allgemeinen Herz- und Kreislaufversagens bei vorgeschrittener Tumorkachexie.

Fall 7

E. K. 64 m, Raucher, stationäre Aufnahme am 28. 7. 1960. Der Patient klagt seit 4 Monaten über zunehmenden Reizhusten, starke Verschleimung und blutigen Auswurf. Die Röntgenkontrolle zeigt eine partielle Atelektase des re. Lungenunterlappens bei tumorverdächtiger Verschattung im Bereich des re. Hilus. Die Bronchographie ergibt eine Verlegung des re. Stammbronchus. Gleichzeitig besteht ein Ulcus ventriculi. Insgesamt werden 5,5 g Endoxan verabreicht, worauf sich der Allgemeinzustand des Patienten erheblich bessert. Röntgenologisch ist jedoch keine Befundbesserung zu erkennen. Die mit 52/75 stark erhöhte Senkung geht auf 48/60 zurück, während die bestehende Anämie zunimmt. Ferner deutliche Besserung des Hustens und Rückgang der Atemnot, außerdem Besserung der Schmerzen bei gleichzeitiger Appetitzunahme. Endoxan wird sehr gut vertragen. Der Leukocytenwert beträgt am Ende der Behandlung 3400. Am 5. 9. ist der Allgemeinzustand des Patienten deutlich gebessert, so daß er auf seine Entlassung drängt. Entlassung in hausärztliche Behandlung unter weiterer ambulanter Endoxantherapie. Der Gewichtsverlust während des stationären Aufenthaltes betrug 1,2 kg.

Fall 8

M. F. 61 m, starker Raucher, stationäre Aufnahme am 28. 8. 60. Seit etwa 1 Jahr bemerkt der Patient eine Verschlechterung der Herzleistung mit tachykarden Situationen. Seit 4 Wochen besteht bei körperlicher Anstrengung und nachts Atemnot, gleichzeitig bemerkt er eine Schwellung und Verfärbung des Gesichts. Mäßiger Reizhusten, nur geringe Gewichtsabnahme. Bei der Aufnahme zeigt sich ein reduzierter Allgemeinzustand bei erhöhter BSG, Gesichtszyanose und Ruhedyspnoe. Die Röntgenaufnahme zeigt eine totale Atelektase des re. Oberlappens, eine Infiltration im re. Mittelfeld sowie eine basale Infiltration mit starkem Pleuraerguß rechts. Die seitliche Thoraxaufnahme zeigt eine deutliche Einengung des re. Hauptbronchus. Bei der Schichtaufnahme findet sich ein infiltrierend wachsender Tumor, der dem re. oberen Hiluspol und dem Mediastinalrand aufsitzt, vom apicalen Oberlappensegment ausgeht und zur Komprimierung des rechten anterioren Oberlappens geführt hat. Darüber hinaus besteht ein Myocardschaden, sowie ein Gegenregulationsdiabetes. Nach Einstellung des Blutzuckers und cardiotonischer Behandlung mit Strophantincordalin wird mit einer Endoxanserie begonnen. Mitte September kommt es zu einer Verschlimmerung des Zustandes mit erheblicher Ruhedyspnoe, die nur durch Narkotika und laufende Sauerstoffinhalationen zu beherrschen ist. Gleichzeitig wird die Endoxandosis auf 300 mg täglich gesteigert, worauf die Dyspnoe binnen drei Tagen abklingt. Die Röntgenkontrolle am 5. 10. zeigt einen deutlichen Rückgang der Atelektase des re. Oberfeldes der basale Erguß hat sich völlig resorbiert. Anfang Oktober kommt es zu einem Absinken der Leukocyten

unter 2000. Nach Absetzen von Endoxan und Gaben von Hexobion jedoch rasche Normalisierung des Leukocytenwertes. Weitere Endoxanmedikation von 200 mg täglich. Ein Röntgenkontrolle am 2. 11. 60 ergibt einen Rückgang der Atelektase des re. Ober- und Mittellappens. Am 10. 11. 60 wird der Patient aus der stationären Behandlung entlassen. Die BSG ist mit 78/90 gegenüber 30/55 bei der Aufnahme weiterhin angestiegen, ferner hat die Anämie zugenommen, jedoch hat sich der Allgemeinzustand auf insgesamt 12,5 g Endoxan während der stationären Behandlung erheblich gebessert. Es wurde eine Gewichtszunahme von 3 kg erzielt, außerdem Rückgang des Hustenreizes und Verminderung der Auswurfmenge bei deutlicher Besserung der Atemnot. Der Patient fühlt sich bei der Entlassung wohl, klagt nur mehr über mäßige Inappetenz; ferner wurde ein völliger Rückgang der Einflußstauung der oberen Hohlvenen erzielt. Überweisung des Patienten an das Rieder-Institut in München, das eine Bestrahlung zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht für erforderlich hält. Die ambulante Kontrolle am 15. 12. 60 zeigt eine geringe Zunahme der Infiltration im li. Unterfeld bei sonst gleichbleibendem Befund. Die BSG ist mit 31/74 wieder etwas zurückgegangen. Bei der neuerlichen ambulanten Kontrolle am 19. 1. 61 ist die BSG mit 23/39 weiter zurückgegangen, jedoch zeigt sich röntgenologisch eine Befundverschlechterung mit zunehmender Infiltration des Tumors und Atelektase im re. Ober- und Mittelfeld. Die Infiltration im li. Unterfeld hat ebenfalls zugenommen, ferner besteht ein Winkelerguß links. Am 14. 2. 61 Wiederaufnahme des Patienten, da es unter der hausärztlichen Therapie zu einer bedrohlichen Leukopenie bei Verschlechterung der Gesamtsituation kommt. Es besteht wiederum eine Einflußstauung mit ödematöser Schwellung des Gesichts bei starker Ruhedyspnoe, Husten mit Auswurf und Schmerzen in der re. seitlichen Brustwand. Die Röntgenaufnahme am 15. 2. zeigt gegenüber der letzten Kontrolle keine Befundänderung außer einer Spontanfraktur der 6. Rippe rechts. Die BSG ist mit 85/98 wieder stark angestiegen. Es besteht eine hochgradige Leukopenie mit einem Wert von 700 bei gleichzeitiger starker Anämie, so daß an eine Aufnahme der Endoxantherapie nicht mehr zu denken ist. Es wird lediglich eine Pleurapunktion rechts durchgeführt, bei der 1200 ml hämorrhagisches Exsudat abpunktiert werden. Die Schmerzen sind nur noch durch Opiate zu beherrschen. Am 12. 3. 1961 kommt es unter dem Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens zum Exitus.

Fall 9

St. R. 61 m, Raucher, stationäre Aufnahme am 29. 8. 1960. Der Patient klagt seit 6 Wochen über starke Schmerzen hinter dem Brustbein, außerdem habe er häufig erhöhte Temperaturen, Husten mit blutigem Auswurf und 10 kg Gewichtsverlust. Die Röntgenaufnahme zeigt einen vom re. Hilus ausgehenden infiltrierenden Tumor. Die Bronchoskopie ergibt eine Verlegung des re. Haupt- und Stammbronchus

mit Tumormassen. Bei der histologischen Untersuchung läßt sich lediglich ein Bronchial-Ca nachweisen. Eine genaue Zelldifferenzierung ist nicht möglich, da das Exzisionsmaterial bereits autolytische Veränderungen zeigt. Auf eine Endoxanserie von insgesamt 10 g bessert sich das Allgemeinbefinden des Patienten zunächst. Eine erneute Röntgenkontrolle zeigt jedoch eine weitere Metastasierung in die re. Lungenperipherie ohne Wachstumszunahme des Primärtumors. Ab 10. 12. kommt es zu einer laufenden Verschlechterung des Allgemeinbefindens bei deutlichem Anstieg der BSG, erneut auftretenden erhöhten Temperaturen und starkem Hustenreiz. Die Schmerzen sind nur durch Opiate zu beeinflussen, ferner besteht heftiges Erbrechen und Übelkeit bei Inappetenz und einem weiteren Gewichtsverlust von 11 kg während des stationären Aufenthaltes. Am 16. 12. erfolgt auf Wunsch der Angehörigen die Entlassung in moribundem Zustand. Eine abschließende Röntgenkontrolle zeigt eine fortschreitende Metastasierung in die re. Lungenperipherie bei gleichbleibendem Primärtumor.

Fall 10

L. N. 68 m, starker Raucher, stationäre Aufnahme am 22. 11. 60. Der Patient gibt an, er fühle sich bereits seit dem Frühjahr nicht mehr wohl, habe häufig erhöhte Temperaturen bis über 40 Grad und sei abgeschlagen und müde. Seit 8 Wochen stärkere Beschwerden mit Schüttelfrost, Atemnot, Husten mit blutigem Auswurf und 3 kg Gewichtsverlust. Die Thoraxaufnahme zeigt rechts epiphrenisch eine homogene kleinapfelgroße Verschattung mit vermehrt streifiger Zeichnung zum re. Hilus hin. Das linke Mittel- und Unterfeld ist homogen schleirig getrübt. Die Bronchoskopie zeigt eine Verlegung des re. Unterlappenbronchus durch Tumormassen. Die histologische Untersuchung ergibt ein völlig unreifes Haferzell-Ca. Unter gleichzeitiger Herz- und Kreislaufstütze werden insgesamt 8,2 g Endoxan verabreicht, die reaktionslos vertragen werden. Die Röntgenkontrolle am 25. 1. 61 zeigt links völlig normale Lungenverhältnisse, rechts ist die epiphrenische Verdichtung bis auf eine mediale Zeichnungsvermehrung am unteren re. Hiluspol zurückgegangen. Die BSG ist mit 39/63 gegenüber 4/10 bei der Aufnahme erhöht, die Anämie hat weiter zugenommen. Ein weiterer Gewichtsverlust ist nicht eingetreten. Es besteht bei der Entlassung kein Husten mehr, der Stridor und die Haemoptoe haben sich völlig zurückgebildet, ferner sind die Schmerzen fast völlig zurückgegangen, der Appetit ist gut. Der Patient wird bei gutem Allgemeinbefinden in weitere hausärztliche Behandlung entlassen. Dem Hausarzt wird empfohlen, weiterhin täglich 150 mg Endoxan in Tablettenform zu verordnen. Über den weiteren Verlauf konnte leider nichts in Erfahrung gebracht werden.

Fall 11

G. K. 64 m, starker Raucher. Stationäre Aufnahme am 28. 4. 1960. Klagt seit 6 Monaten über zunehmende Atemnot, seit 6 Wochen vermehrt mit einem Fremdkörpergefühl im Hals. Es besteht ein Stridor und starke Gewichtsabnahme bei mäßigem Appetit. Eine Röntgenkontrolle am 4. 5. 60 zeigt einen Tumor im Bereich des re. Hilus mit Einengung und Verdrängung des re. Stammbronchus. Die Bronchoskopie bestätigt den Röntgenbefund. Die histologische Untersuchung der Probeexcision ergibt ein undifferenziertes Haferzell-Ca. Auf 6, 6 g Endoxan kommt es zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinzustandes mit völligem Rückgang des Stridor und des Fremdkörpergefühls, ferner bildet sich unter der Behandlung eine Retentionspneumonie zurück. Die abschließende Röntgenkontrolle zeigt einen deutlichen Rückgang des Tumors an Größe und Dichte. Die BSG hat mit 19/43 gegenüber 20/30 bei der Aufnahme mäßig zugenommen, ebenso die Anämie. Der Gewichtsverlust während der achtwöchigen Behandlung beträgt 1 kg, die Endoxanverträglichkeit war sehr gut, der Leukozytenwert sank lediglich einmal auf 2700 ab. Am 1. 7. 1960 erfolgt die Entlassung bei gutem Allgemeinzustand in hausärztliche Behandlung. Es wird empfohlen, dem Patienten 2 x täglich 50 mg Endoxan oral zu verordnen. Am 29. 7. 60 ambulante Kontrolle: Der Allgemeinzustand des Patienten ist gut, 3 kg Gewichtszunahme. Der Patient klagt lediglich über leichte Heiserkeit; die BSG ist mit 32/67 angestiegen. Röntgenologisch wird eine leichte Befundverschlechterung mit neuerlicher Wachstumszunahme des Tumors festgestellt. Am 11. 8. 60 erneute ambulante Kontrolle: Bei gleichbleibendem Allgemeinzustand ergibt sich röntgenologisch eine Atelektase des re. Oberlappens. Am 5. 9. 60 erneute ambulante Kontrolle: Keine Befundverschlechterung. Am 14. 9. 60 ist eine erneute stationäre Aufnahme erforderlich, da erhebliche Atembeschwerden mit Verschlechterung des Allgemeinzustandes bestehen. Es werden erneut 5, 1 g Endoxan verabreicht, ohne daß ein besonderer Erfolg zu verzeichnen ist. Durch eine Gammatronbestrahlung im Riederinstitut in München wird eine wesentliche Besserung der Beschwerden erreicht. Am 4. 1. 61 erfolgt die Entlassung bei gutem Allgemeinzustand. Am 13. 1. 61 ist die neuerliche stationäre Aufnahme erforderlich, da sich der Allgemeinzustand des Patienten stark verschlechtert hat und Metastasen im Magen-Darmtrakt heftige Beschwerden verursachen. Der Gewichtsverlust beträgt 17, 5 kg gegenüber der Erstaufnahme am 28. 4. 60. Die BSG ist mit 140/156 hochgradig erhöht, ferner besteht ein Subileus. Da eine weitere Therapie völlig nutzlos erscheint, werden lediglich schmerzlindernde Mittel verabfolgt. Am 11. 2. 61 erfolgt der Exitus durch Herz- und Kreislaufversagen bei hochgradiger Tumorkachexie.

Fall 12

A. O. 71 m, Raucher, stationäre Aufnahme am 11. 1. 61. Seit 1/4 Jahr besteht starke Atemnot bei Anstrengung, Herzklopfen, Schweißausbrüche, Husten, Heiserkeit und ein inspiratorischer Stridor. Die Röntgenkontrolle ergibt ein Oberlappen-Bronchialkarzinom links, das durch eine Bronchoskopie gesichert werden kann. Histologisch handelt es sich um ein nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom. Im Verlauf von 7 Wochen werden insgesamt 8, 5 g Endoxan verabreicht, die gut vertragen werden. Es kommt lediglich einmal zu einem Absinken des Leukozytenwertes auf 3800. Im Verlauf der Behandlung kommt es zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinzustandes. Röntgenologisch findet sich eine zunehmende Verdichtung bei gleichzeitiger Verkleinerung des Primärtumors. Die BSG ist mit 12/22 gegenüber 2/6 bei der Aufnahme mäßig angestiegen bei gleichzeitiger Zunahme der Anämie. Der Stridor und eine Recurrensparese links haben sich völlig zurückgebildet. Der Gewichtsverlust während der siebenwöchigen Endoxanbehandlung beträgt 0, 7 kg. Am 23. 3. wird der Patient aus der stationären Behandlung entlassen. Am 17. 4., 15. 5., 26. 6., 20. 7. und 17. 8. kommt der Patient zur ambulanten Kontrolluntersuchung, ohne daß sich röntgenologisch eine Verschlechterung nachweisen läßt. Das Allgemeinbefinden hat sich ebenfalls nicht wesentlich verschlechtert. Am 28. 9. zeigt die Thoraxdurchleuchtung eine Befundverschlechterung mit Wachstumszunahme des Tumors, Mediastinalverziehung und eingeschränkter Zwerchfellbeweglichkeit. Als subjektive Beschwerden werden Magenbeschwerden, Schwindel und Atemnot angegeben. Die BSG ist mit 20/45 mäßig angestiegen. Der Patient erhält neuerdings 200 mg Endoxan täglich. Am 9. 11. 61 erneute ambulante Kontrolle. Der Allgemeinzustand hat sich etwas gebessert, ferner wurde eine Gewichtszunahme von 2 kg erzielt. Die Röntgenkontrolle ergibt jedoch eine Befundverschlechterung. Die BSG ist mit 20/32 wieder geringgradig zurückgegangen. Am 16. 1. 62 kommt der Patient zum letztenmal zur ambulanten Kontrolle. Der Allgemeinzustand hat sich erheblich verschlechtert, Gewichtsverlust von 3, 5 kg; ferner wird eine deutliche Störung und Verlangsamung der geistigen Funktionen festgestellt. Die Röntgenkontrolle zeigt eine homogene Verschattung der gesamten linken Thoraxhälfte. Da der Patient eine stationäre Behandlung ablehnt, wird er in moribundem Zustand wieder in hausärztliche Behandlung entlassen. Eine orale Endoxanmedikation von 200 mg täglich wird weiterhin empfohlen. Der Patient kommt nicht mehr zur weiteren Kontrolle.

Fall 13

G. H. 55 m, Raucher, stationäre Aufnahme am 12. 1. 1961. H. klagt seit vier Wochen über Fieber, Frösteln, Schwitzen und vermehrten Husten mit Auswurf. Ferner beobachtete der Patient einen starken Gewichtsverlust, ohne die genaue Menge angeben zu können. BSG bei Aufnahme 22/35. Bei der Röntgenkontrolle

findet sich ein kleinfaustgroßer paramediastinaler Tumor im Bereich des li. Oberlappens mit einer Infiltration, die 2 QF unter die linke Pleurakuppe reicht. Der Tumor scheint vom anterioren Oberlappensegmentbronchus auszugehen. In der fossa supra-clavicularis links tastet man mehrere pflaumengroße Lymphknoten. Die Diagnose eines Bronchial-Ca wird durch eine Bronchoskopie gesichert. Die histologische Untersuchung ergibt ein verhornendes Plattenepithel-Ca. Innerhalb von 8 Wochen werden insgesamt 9 g Endoxan verabreicht, die gut vertragen werden. Die abschließende Röntgenkontrolle ergibt eine leichte Befundverschlechterung bei gleichzeitiger Zunahme der Anämie. Der Gewichtsverlust während der stationären Behandlung beträgt 1 kg. Abgesehen von der Appetitlosigkeit kommt es jedoch zu einer deutlichen Besserung des Allgemeinzustandes mit Rückgang des Hustenreizes und der Auswurfmenge. Am 29. 3. 61 wird der Patient aus der stationären Behandlung entlassen. Eine Kontrolluntersuchung am 11. 4. 61 ergibt keine Befundverschlechterung, jedoch ist die BSG mit 73/100 erheblich angestiegen. Am 18. 7. 61 zeigt sich bei der ambulanten Kontrolle eine leichte Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Der Patient klagt über völlige Appetitlosigkeit, Oberbauchbeschwerden und weitere Gewichtsabnahme. Die BSG ist mit 48/80 etwas zurückgegangen, die Röntgenkontrolle zeigt einen geringgradigen Rückgang der Verschattung im li. Oberfeld. Am 26. 9. 61 klagt der Patient über starken Husten mit Auswurf und gelegentlichen Blutbeimengungen. Ein weiterer Gewichtsverlust ist nicht aufgetreten, die BSG ist mit 50/85 wieder angestiegen, die Röntgenkontrolle zeigt im Vergleich zur letzten Aufnahme eine Dichtenzunahme der Verschattung im li. Oberlappenbereich. Am 12. 1. 62 erscheint der Patient erneut zur Kontrolluntersuchung. Keine Besserung des Hustens und starke Nachtschweiße. Röntgenologisch zeigt sich keine Befundverschlechterung, jedoch findet sich eine Fraktur der 3. Rippe links. Die BSG ist unverändert hoch. Am 8. 3. 62 kommt der Patient mit einer stridorösen Atmung, starker Heiserkeit, Husten mit Auswurf und Blutbeimengungen zur Kontrolluntersuchung. Die BSG ist mit 73/100 stark angestiegen bei gleichzeitiger Zunahme der Tumoranämie. Die Röntgenkontrolle ergibt eine zunehmende Infiltration in das li. Mittel- und Oberfeld bei vermehrter streifiger Zeichnung des rechten paracardialen Unterfeldes. Ferner besteht eine deutliche Mediastinalverziehung. Die Lymphknoten in der li. Schlüsselbeingrube sind vermehrt tastbar. Am 18. 5. 62 kommt der Patient zum letzten Mal zur ambulanten Kontrolle. Er klagt über starke Schmerzen im Bereich der li. Thoraxhälfte, ferner über Schmerzen von seiten der supraclaviculären Lymphdrüsenmetastasen. Es besteht eine hochgradig stridoröse Atmung und Dyspnoe, die bei Belastung zunimmt. Die Röntgenkontrolle ergibt gegenüber dem 8. 3. 62 keine Befundänderung. Da der Patient eine stationäre Behandlung ablehnt, wird er bei gleichbleibender Therapie in hausärztliche Behandlung entlassen.

Fall 14

A. S. 67 m, Raucher, stationäre Aufnahme am 19. 1. 61. Bei einer ambulanten Untersuchung im Dezember 1960 wird eine Atelektase des re. Oberlappens mit hilusnahem Tumor rechts festgestellt. Bei der Aufnahme klagt der Patient über eine seit 6 Wochen bestehende Appetitlosigkeit, Müdigkeit und vermehrte Neigung zum Schwitzen. Gleichzeitig bemerkt er einen Gewichtsverlust von 7 kg. Die BSG ist mit 13/29 nur mäßig erhöht, eine Anämie ist nicht nachweisbar. Zur weiteren Klärung wird eine Bronchoskopie vorgeschlagen, die der Patient jedoch ablehnt. Auf eigenes Verlangen wird der Patient am 27. 1. aus der stationären Behandlung entlassen. Am 19. 5. 61 kommt der Patient erneut zu stationären Aufnahme. Er klagt seit 4 Wochen über Rückenschmerzen, ferner ist die gesamte re. Thoraxhälfte hochgradig klopfempfindlich und ein weiterer Gewichtsverlust von 3 kg eingetreten. Die Appetitlosigkeit hat zugenommen, die Senkung ist mit 60/91 stark erhöht, eine Anämie ist nicht nachweisbar, jedoch besteht eine geringgradige Leukocytose mit 10800. Starker Husten und Atemnot. Die Röntgenkontrolle zeigt eine Befundverschlechterung mit deutlicher Zunahme der Verschattung im re. Oberfeld, im li. oberen Schambeinast zeigt sich eine osteoplastische Metastase. Auf 5,4 g Endoxan tritt keine klinische Besserung ein. Anfang Juli 61 kommt es zur zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Völlige Inappetenz und heftiger Brechreiz bei guter Leukocytenverträglichkeit, so daß Endoxan abgesetzt werden muß. Am 13. 7. 61 verstirbt der Patient an einer hochgradigen Tumorkachexie. Durch eine Sektion wird die Diagnose verhornendes Plattenepithel-Ca. des re. Lungenoberlappens mit Metastasenbildung in den li. oberen Schambeinast gesichert.

Fall 15

Dr. M. S., 78 m, Raucher, stationäre Aufnahme am 20. 1. 1961. Der Patient klagt seit 3 Monaten über entero-colitische Beschwerden. Bei der Durchuntersuchung findet sich eine drei- bis vier-Querfinger verbreiterte höckerige Leber von derber Konsistenz, die BSG ist mit 70/100 deutlich erhöht, ferner besteht eine geringgradige Temperaturerhöhung bei reduziertem Gewicht, schlechtem Appetit und schlechtem AZ. Die Thoraxaufnahme zeigt am re. oberen Hiluspol einen apfelsinengroßen Rundschatten. Eine Bronchoskopie wird wegen des schlechten Allgemeinzustandes nicht durchgeführt, jedoch ergeben kurzfristige röntgenologische Verlaufskontrollen eine deutliche Zunahme des Tumors, so daß an einem Bronchial-Ca mit Lebermetastasen nicht zu zweifeln ist. Es werden insgesamt 6,5 g Endoxan verabreicht, wegen der entero-colitischen Beschwerden wird eine antibiotische Behandlung mit zusätzlichen Sulfonamidgaben und Verweilklysmen durchgeführt, worauf die Darmbeschwerden nachlassen. Endoxan wird reaktionslos vertragen. Die BSG bleibt jedoch weiterhin hoch bei gleichzeitiger Zunahme des Lebertastbefundes

und der Anämie. Ferner tritt ein weiterer Gewichtsverlust ein, die Röntgenkontrolle zeigt eine Wachstumszunahme des Rundschattens am re. oberen Hiluspol. Am 4. 5. 61 Exitus letalis bei hochgradiger Tumorkachexie.

Fall 16

A. H. 71 m, Raucher, stationäre Aufnahme am 23. 2. 1961. Der Patient klagt seit 2 Monaten über Inappetenz bei leichter Gewichtsabnahme und Hustenreiz. Die BSG ist mit 15/25 nur mäßig erhöht, leichte Anämie. Die Thoraxaufnahme zeigt einen apfelgroßen Tumor in Höhe des li. Hilius. Ferner bestehen Metastasen in der Leber, in der linken Axilla und der linken Supraclaviculargrube. Eine Probeexcision aus einer Drüse in der li. Schlüsselbeingrube ergibt ein kleinzelliges unreifes Bronchial-Ca. Während der siebenwöchigen Behandlung werden insgesamt 5,1 g Endoxan verabreicht. Röntgenologisch zeigt sich jedoch keine Besserung, bei gleichzeitiger Zunahme des Lebertastbefundes. Ferner tritt ein weiterer Gewichtsverlust von 5,8 kg ein und eine völlige Inappetenz. Das mehrmalige Absinken des Leukozytenwertes bis auf die kritische Grenze von 2000 machen eine wiederholte Unterbrechung der Endoxantherapie erforderlich. Insgesamt wird jedoch eine leichte subjektive Besserung erzielt und der Patient am 4. 5. 61 auf sein ausdrückliches Verlangen aus der stationären Behandlung entlassen. Über den weiteren Verlauf konnte nichts mehr in Erfahrung gebracht werden.

Fall 17

L. P. 51 m, Raucher, stationäre Aufnahme am 28. 2. 1961. Der Patient klagt sei 4 Monaten über zunehmende Atemnot, subfebrile Temperaturen, Schmerzen im Bereich der rechten Brustwand und eine Schwellung der linken Halsseite und des li. Armes. Ferner klagt er über Husten mit zähem, schleimig-eitrigem Auswurf. Gewichtsverlust in den letzten 4 Monaten 7,5 kg. Die BSG ist mit 8/18 nur mäßig erhöht, es besteht eine deutliche Schwellung der Halslymphknoten der li. Halsseite mit den Zeichen einer Einflußstauung. Die Thoraxaufnahme ergibt einen faustgroßen Tumor in der Nähe des re. Hilus mit ausgedehnter Infiltration in den re. Unterlappen und einer Verziehung der Trachea nach rechts. Gleichzeitig besteht ein deutliches Emphysem und im EKG die Zeichen eines Rechtsschenkelblocks. Die Probeexcision aus einem Lymphknoten der li. Halsseite ergibt ein Plattenepithel-Ca. Unter gleichzeitiger Herz- und Kreislaufstütze werden insgesamt 1,6 g Endoxan verabreicht. Völlige Inappetenz und Brechreiz machen ein wiederholtes Absetzen von Endoxan erforderlich. Es können nur Tagesdosen von 100 mg in unregelmäßigen Zeitabständen verabreicht werden. Röntgenologisch und klinisch läßt sich keine Besserung nachweisen. Am 30. 3. 61 kommt es unter dem Zeichen eines akuten Herzversagens bei hochgradiger Einflußstauung zum Exitus letalis.

Fall 18

H. K. 57 m, Raucher, stationäre Aufnahme am 28. 3. 1961. Der Patient klagt seit 5 Monaten über Müdigkeit, Husten und Auswurf mit gelegentlicher Blutbeimengung, 5 kg Gewichtsabnahme, subfebrile Temperaturen und starken Nachtschweiß. Die BSG ist mit 37/53 deutlich erhöht, ferner besteht eine Anämie mit einem Hb von 68 % bei stark reduziertem EZ und KZ. Am 22. 11. 60 wurde bereits bei einer ambulanten Untersuchung eine vom li. Hilus ausgehende handtellergroße Infiltration röntgenologisch festgestellt. Die Tomographie am 5. 4. 61 zeigte einen Hilustumor li. mit Kompression des li. Stammbronchus und partieller Atelektase des li. Unterfeldes. Die Bronchoskopie ergibt eine totale Verlegung des li. Stammbronchus. Histologisch wird ein verhornendes Plattenepithel-Ca nachgewiesen. Unter Strophanthin-Cordalin, später Cedilanid und Vitaminen werden insgesamt 9 g Endoxan verabreicht. Die Allgemeinverträglichkeit von Endoxan ist sehr gut, jedoch läßt sich röntgenologisch keine Besserung nachweisen. Die BSG ist mit 39/64 weiterhin deutlich erhöht, jedoch wird eine Besserung des Allgemeinbefindens mit Rückgang des Hustens und der Atembeschwerden und 2 kg Gewichtszunahme erzielt. Auf Wunsch wird der Patient am 13. 6. 61 subjektiv gebessert aus der stationären Behandlung entlassen. Dem Hausarzt wird empfohlen, eine weitere Endoxantherapie mit 200 mg Endoxan täglich oral durchzuführen. Bei einer ambulanten Kontrolle am 19. 9. 61 zeigt sich eine deutliche Befundverschlechterung, Husten, Haemoptoe und die Atemnot haben zugenommen. Die BSG ist mit 109/130 stark erhöht. Ein weiterer Gewichtsverlust ist nicht eingetreten. Fernmetastasen lassen sich klinisch nicht nachweisen. Die Röntgenkontrolle zeigt eine totale Verschattung der li. Thoraxhälfte mit einer Verziehung des Mediastinums nach links. Da der Patient eine erneute stationäre Aufnahme ablehnt, ist eine weitere Kontrolle nicht mehr möglich.

Fall 19

J. H. 66 m, Raucher, stationäre Aufnahme am 23. 5. 61. Der Patient gibt an, er habe im Januar 61 eine fieberhafte Erkrankung durchgemacht, von der er sich anschließend nicht mehr erholt habe. Er fühle sich ständig müde, habe heftigen Husten mit Atemnot, schlechtem Appetit und seit zwei Wochen Schüttelfröste und Temperaturen bis 40 Grad. 16 kg Gewichtsverlust. Der Patient ist bei der Aufnahme in gutem EZ und stark reduziertem KZ, mit hochgradiger Gesichts- und Lippenzyanose. Ferner besteht eine starke Dyspnoe. Die Röntgenaufnahme zeigt einen ausgedehnten infiltrativen Prozeß, der vom linken Hilus ausgeht. Rechts besteht eine ausgedehnte hiläre und perihiläre Stauung. Auf der seitlichen Aufnahme zeigt sich eine Oberlappenatelektase links. Die Bronchoskopie ergibt eine Verlegung des linken Stammbronchus durch Tumormassen. Die histologische Untersuchung zeigt das Bild eines typischen Plattenepithel-Ca. Während der zweiwöchigen Be-

handlung werden insgesamt 1,6 g Endoxan verabreicht, worauf sich eine deutliche Besserung des Hustens und der Atemnot bei gleichzeitigem Rückgang der Auswurfmenge und der Schmerzen einstellt. Wegen völliger Inappetenz und starkem Erbrechen muß Endoxan abgesetzt werden. Röntgenologisch ist keine Besserung eingetreten, die BSG ist mit 70/86 unverändert hoch bei einem weiteren Gewichtsverlust von 2,2 kg. Am 14.6.61 verlangt der Patient seine Entlassung. Über den weiteren Verlauf der Krankheit konnte nichts mehr in Erfahrung gebracht werden.

Fall 20

F. S. 31 m, mäßiger Raucher, stationäre Aufnahme am 25.7.1961. Der Patient klagt seit 1 Monat über lumbagoartige Schmerzen im rechten Bein, Erbrechen, starken Gewichtsverlust von 10 kg und Pruritus am ganzen Körper bei völliger Inappetenz. Der Patient kommt in einem kachektischen Zustand zur Aufnahme, die BSG ist mit 7/15 nicht erhöht, leichte Anämie mit 82 % Hb. An beiden Oberschenkeln bestehen Sensibilitätsstörungen mit hyperaesthetischen Zonen. Der PSR links ist deutlich abgeschwächt. Die Thoraxaufnahme zeigt eine diffuse Verschattung des li. Unterfeldes bis in Hilushöhe. Bei der Bronchoskopie findet sich eine Verlegung des li. Hauptbronchus durch Tumormassen. Die histologische Untersuchung ergibt ein völlig unreifes Haferzell-Ca. Bei der Lumbalpunktion findet sich ein erhöhter Liquordruck. Die Myelographie zeigt eine extradurale Raumbeschränkung in Höhe des 3. LWK. Auf eine Röntgenbestrahlung der Lendenwirbelsäule von insgesamt 900 r ergibt sich eine Besserung der Sensibilitätsstörungen und der Reflexdifferenzen. Gleichzeitig werden 5,4 g Endoxan verabreicht. Wegen häufigem Erbrechen muß die Endoxantherapie mehrmals unterbrochen werden. Auf Wunsch wird der Patient am 28.9.61 aus der stationären Behandlung entlassen. Röntgenologisch und klinisch ist keine Besserung nachweisbar. Weiterer Gewichtsverlust von 7 kg. Wegen der heftigen Schmerzen sind laufende Gaben von Polamidon-C erforderlich. Nach der Entlassung konnte über den weiteren Verlauf nichts mehr in Erfahrung gebracht werden.

Fall 21

J. K. 70 m, Nichtraucher, stationäre Aufnahme am 18.8.1961. Klagt seit 6 Wochen über stärkere Atemnot bei allgemeiner Müdigkeit und verminderter Leistungsfähigkeit. Inappetenz und gelegentlichem Brechreiz. Die BSG ist mit 79/110 erheblich beschleunigt, ferner besteht eine Anämie mit einem Hb von 68 % sowie eine deutliche Vermehrung der Gammaglobuline in der Elektrophorese. Die Thoraxaufnahme zeigt einen infiltrativen Prozeß vom re. Hilus ausgehend mit Atelektasen im apikalen und postero-basalen Unterlappenbereich. Ferner besteht eine ausgedehnte Verschattung im re. Mittel- und Unterfeld, hilusnah ist ein Kernschat-

ten zu erkennen. Es besteht der hochgradige Verdacht auf ein Bronchial-Ca, ausgehend vom re. Hilus. Die Diagnose wird durch eine Bronchoskopie gesichert. Die histologische Untersuchung ergibt ein nicht verhornendes Plattenepithel-Ca. Bei sehr guter Leukozytenverträglichkeit werden insgesamt 10 g Endoxan in Tagesdosen von 400 mg! verabreicht. Röntgenkontrollen am 4.10. und am 23.10.61 ergeben einen Rückgang der Atelektasen, während der Primärtumor am re. Hilus keine Veränderung zeigt. Es gelingt jedoch, das Allgemeinbefinden des Patienten deutlich zu bessern, so daß er am 25.10.61 in gutem Allgemeinzustand aus der stationären Behandlung entlassen werden kann. Die Anämie hat weiterhin zugenommen - das Hb beträgt bei der Entlassung 58 % - die BSG ist aber mit 60/95 zurückgegangen, der Gewichtsverlust während der neunwöchigen Behandlung betrug nur 2,1 kg. Der Patient wird in hausärztliche Behandlung entlassen. Eine Fortführung der Zytostase mit 4 x täglich einer Tablette Endoxan (50 mg) wird empfohlen. Über den weiteren Krankheitsverlauf kann leider nichts mehr in Erfahrung gebracht werden.

Fall 22

F. S. 60 m, Raucher, stationäre Aufnahme am 17.9.61. Der Patient klagt seit 4 Wochen über subfebrile Temperaturen, Atemnot mit Husten und blutigem Auswurf. Ferner starke Gewichtsabnahme, völlige Inappetenz. Die BSG ist mit 105/113 stark erhöht. Ferner besteht eine leichte Anämie von 81 %. Eine Röntgenkontrolle in der Chirurgischen Universitätsklinik München am 21.8.61 ergab den Verdacht auf ein ausgedehntes Bronchial-Ca. im Bereich des re. Unterlappens. Die Thoraxaufnahme am 29.9.61 zeigt eine deutliche Zunahme der Ausdehnung und der Dichte der Verschattung. In Höhe des Aortenbogens zeigt sich neuerdings eine kleinfaustgroße Verschattung. Bei guter Verträglichkeit werden insgesamt 8 g Endoxan verabreicht. Zunächst sprechen Husten, Auswurfmenge und ein bestehender Stridor gut auf die Therapie an. Ab Mitte Oktober kommt es jedoch zu einer erneuten Zunahme der Anämie mit einem Hb von 61 % und weiterer Gewichtsabnahme bei völliger Inappetenz. Wiederholte Pleurapunktionen sind erforderlich. Zwei Tage vor dem Ableben des Patienten wird das Pleurapunktat übelriechend. Bakterien lassen sich jedoch nicht züchten. Am 2.11.61 kommt es zum Exitus letalis infolge der hochgradigen Tumorkachexie. Die Diagnose wird durch eine Autopsie gesichert, die histologische Untersuchung ergibt ein Plattenepithel-Ca.

Fall 23

F. W. 59 m, starker Raucher, stationäre Aufnahme am 10.11.61. Anfang Oktober 61 unterzog sich der Patient auf der chirurgischen Abteilung unseres Hauses einer Strumektomie. Die Operation und der postoperative Heilverlauf verliefen

störungsfrei. Seit Anfang November 71 beobachtet er ständig erhöhte Temperaturen, ferner heftigen Hustenreiz mit Auswurf und Atemnot, Inappetenz und ca. 10 kg Gewichtsverlust. Der Hustenreiz und der Auswurf bestehen nach Angabe des Patienten schon seit 4 Monaten. Die BSG ist mit 42/66 deutlich erhöht, im Blutbild zeigt sich eine Anämie mit einem Hb von 76 %, die Temperatur bei der Aufnahme beträgt 39 Grad. Die Röntgenaufnahme zeigt eine deutliche Infiltration im li. Unterfeld. Die Bronchoskopie ergibt die völlige Verlegung des li. Stammbronchus durch Tumormassen. Bei der histologischen Untersuchung findet sich ein Plattenepithel-Ca. Bei schlechter Allgemeinverträglichkeit werden insgesamt 8,8 g Endoxan verabreicht. Die zytostatische Therapie muß mehrmals unterbrochen werden, da es zu einem bedrohlichen Absinken der Leukozyten unter den Kritischen Wert kommt. Ferner bestehen Übelkeit und Erbrechen. Anfänglich beobachtet der Patient einen verstärkten Haarausfall, der sich jedoch im Laufe der Behandlung wieder bessert. Es kommt unter der zytostatischen Therapie zu einer Recurrensparese links und einer kompletten Atelektase der linken Lunge mit deutlicher Mediastinalverziehung. Eine Röntgenkontrolle am 4. 12. 61 zeigt einen Rückgang der Mediastinalverziehung bei unverändertem sonstigen Befund. Eine weitere Kontrolle am 1. 3. 62 zeigt ebenfalls unveränderte Verhältnisse, jedoch hat sich das Allgemeinbefinden etwas gebessert, der Patient hat keine Schmerzen mehr, der Hustenreiz ist gebessert, die Auswurfmenge deutlich zurückgegangen. Der weitere Gewichtsverlust während der 10-wöchigen Behandlung beträgt 11 kg. Auf seinen ausdrücklichen Wunsch wird der Patient aus der stationären Behandlung entlassen. Am 12. 3. 62 wird der Patient erneut in moribundem Zustand aufgenommen. Hochgradige Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit Zunahme der Ruhedyspnoe, massiv eitrigem Auswurf, erhöhter Temperatur und weiterem Gewichtsverlust. Ferner besteht wieder starker Husten mit blutigem Auswurf. Die Röntgenkontrolle zeigt nun eine Metastasierung in das re. Unterfeld. Trotz des fortgeschrittenen Befundes wird unter Herz- und Kreislaufstütze und antibiotischem Schutz erneut 1,2 g Endoxan verabreicht. Es läßt sich jedoch keine Besserung mehr erzielen. Am 27. 3. 1962 kommt es zum Exitus letalis unter dem Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens.

Fall 24

L. G. 55 m, Raucher, stationäre Aufnahme am 17. 10. 1961. Bei dem Patienten wurde im Frühjahr 1961 eine Probethorakotomie vorgenommen, wobei sich ein inoperables Bronchial-Ca im Bereich des re. Oberlappens fand. Die histologische Untersuchung ergab ein verhornendes Plattenepithel-Ca. Im Anschluß an die Operation wurde eine Bestrahlung mit insgesamt 3600 r durchgeführt. Bei der Aufnahme am 17. 10. klagt der Patient über Stechen in der rechten Thoraxseite, starken Hustenreiz und Auswurf mit Blutbeimengung. Seit der Operation im Frühjahr habe er

insgesamt 15 kg an Gewicht verloren. Der Patient ist bei der Aufnahme in stark reduziertem Allgemein- und Kräftezustand, die BSG ist mit 82/92 stark erhöht. Ferner besteht eine Atelektase des re. Lungenoberlappens und eine Metastase in der 7. Rippe links. Auf 8 g Endoxan zeigt die Röntgenkontrolle keine Befundänderung. Eine weitere Metastasenbildung kann nicht nachgewiesen werden. Die BSG ist mit 80/94 weiterhin erhöht, jedoch kann eine Gewichtszunahme von 2,8 kg erzielt werden mit einer Besserung des Hustens und des Allgemeinbefindens. Am 19.12.61 drängt der Patient auf seine Entlassung aus der stationären Behandlung. Am 13.3.1962 muß der Patient wieder aufgenommen werden, da sich das Allgemeinbefinden erneut verschlechtert hat. Der Patient hat wieder starken Husten mit blutigem Auswurf und Atemnot. Die BSG ist mit 110/114 weiter angestiegen, außerdem trat ein Gewichtsverlust von 4 kg ein. Die Röntgenaufnahme ergibt keine Befundänderung. Unter gleichzeitiger Herz-Kreislaufstütze werden wieder 4,4 g Endoxan verabreicht, die außer einer Appetitlosigkeit völlig reaktionslos vertragen werden, ohne daß sich eine röntgenologische Besserung nachweisen läßt. Unter der cytostatischen Behandlung kommt es zu einer weiteren Metastasenbildung in der 4. Rippe links und im Gehirn. Die starken Schmerzen machen Opiate erforderlich. Am 12.4.1962 kommt es unter dem Zeichen einer zentralen Lähmung zum Exitus.

Fall 25

L. B. 60 m, Raucher, stationäre Aufnahme am 23.10.1961. Bei dem Patienten ist seit 2 Jahren ein Plattenepithel-Ca des re. Lungenunterlappenbronchus bekannt. Die Diagnose wurde durch eine Probethorakotomie gesichert. Der Tumor selbst war damals schon inoperabel. Nach Einleitung einer cytostatischen Behandlung wurde der Patient damals entlassen. Bis zur Aufnahme am 23.10.61 waren insgesamt 12 g Endoxan verabreicht worden. Der Patient klagt bei der Aufnahme über Atemnot, Husten mit gelegentlichem Auswurf und Appetitlosigkeit. Eine Gewichtsabnahme ist nicht bekannt. Die BSG ist mit 42/62 erhöht, eine Anämie besteht nicht. Die Thoraxaufnahme zeigt im Bereich des re. Lungenunterfeldes paramediastinal eine Verschattung, die nach cranial glatt abgesetzt ist. Darüber befindet sich eine streifige Verschattung in gleicher Dichte. Ferner findet sich links paramediastinal ein unscharf begrenzter Verdichtungsbezirk. Es werden neuerdings 7 g Endoxan verabreicht, die sehr gut vertragen werden. Die Kontrollaufnahme am 4.12.61 zeigt im Vergleich zur Voraufnahme keine Befundänderung. Der Allgemeinzustand besserte sich erheblich, der Hustenreiz ging merklich und die Hämoptoe völlig zurück. Der Patient hat bei der Entlassung am 12.12.61 keine Schmerzen mehr, der Appetit ist mäßig. Die BSG ist mit 35/48 etwas zurückgegangen, der Gewichtsverlust während der 7-wöchigen Behandlung betrug 4,5 kg. Die Entlassung erfolgt auf Wunsch des Patienten in hausärztliche Behandlung. Dem

Hausarzt wird die Fortführung der Cytostase mit 2 x täglich 50 mg Endoxan empfohlen. Leider ist über das weitere Schicksal des Patienten nichts mehr in Erfahrung zu bringen.

Fall 26

A. S. 62 m, Raucher, stationäre Aufnahme am 23. 3. 1962. Der Patient klagt bei der Aufnahme über seit 6 Wochen bestehenden starken Husten mit Auswurf und häufige Schweißausbrüche, bei gleichzeitiger Appetitlosigkeit. Die BSG ist mit 40/66 stark erhöht. Außer dem starken Husten findet sich ein deutlicher Stridor. Die Thoraxaufnahme ergibt den dringenden Verdacht auf ein Bronchial-Ca im Bereich des re. Oberlappens, das durch eine Bronchoskopie gesichert werden kann. Die histologische Untersuchung ergibt ein Plattenepithel-Ca. Gleichzeitig besteht eine Begleitpneumonie mit subfebrilen Temperaturen und eitrigem Sputum. Innerhalb von 6 Wochen werden 7,4 g Endoxan verabreicht, die sehr gut vertragen werden. Röntgenologisch läßt sich jedoch keine Befundbesserung nachweisen. Eine Metastasenbildung wird nicht beobachtet, die Senkung ist mit 18/35 bei der Entlassung am 18. 4. 62 gegenüber dem Aufnahmebefund deutlich zurückgegangen. Ferner trat eine merkliche Besserung des Hustens mit Rückgang der Auswurfmenge und völliger Rückbildung des Stridors ein. Außerdem ließ sich eine Gewichtszunahme von 7,9 kg erzielen. Die Entlassung des Patienten erfolgt auf Wunsch in hausärztliche Behandlung bei gutem Allgemeinzustand. Dem Hausarzt wird eine Fortführung der cytostatischen Behandlung mit 2 x 50 mg Endoxan täglich empfohlen. Über den weiteren Krankheitsverlauf kann leider nichts mehr in Erfahrung gebracht werden.

3. Auswertung

Für die Beurteilung des Heilerfolges wurden in erster Linie die in Abständen angefertigten Kontrollaufnahmen herangezogen. Da sich ein Teil der Patienten nach der Entlassung aus der stationären Behandlung nicht mehr zur ambulanten Kontrolluntersuchung einfand, und in der letzten Phase des Krankheitsgeschehens den behandelnden Arzt mehrfach wechselte, konnte in verschiedenen Punkten kein klares Ergebnis ermittelt werden. So ließ sich die Überlebenszeit in 10 Fällen nicht ermitteln. In 5 Fällen erfolgte die Entlassung in moribundem Zustand auf Wunsch des Patienten und der Angehörigen, so daß die Überlebenszeit nur ungefähr angegeben werden kann. Bei weiteren 5 Patienten konnte die Remissionsdauer nicht sicher festgestellt werden. Einen Überblick über unser therapeutisches Ergebnis soll die nachfolgende Übersichtstabelle vermitteln.

Erläuterung zu folgender Tabelle:

me	=	moribund entlassen
A	=	vollständige Remission
B	=	deutliche aber unvollständige Remission mit röntgenologisch nachweisbarer Rückbildung des Tumors
C	=	ungenügende Teilremission mit subjektiver Besserung ohne Wachstumszunahme des Tumors und ohne Metastasenbildung
D	=	kein Ansprechen auf Endoxan

Als Überlebenszeit wurde die Zeitspanne von der Stellung der Diagnose bis zum Tode gerechnet.

Aus obiger Tabelle ist ersichtlich, daß bei der Hälfte unserer Fälle überhaupt kein therapeutischer Effekt zu erzielen war. 13 Fälle sprachen auf die Therapie an. Bei 4 Patienten ließ sich eine röntgenologisch nachweisbare Besserung erzielen (B in obiger Tabelle), in 9 Fällen ergaben sich ungenügende Teilremissionen. Eine vollständige Tumorrückbildung wurde unter unserem Krankengut nicht beobachtet.

Bei den 4 röntgenologisch nachweisbar gebesserten Fällen (B in obiger Tabelle) gelang es in 2 Fällen, zusätzlich einen Stridor zu beseitigen (Fall 4; 10). In einem weiteren Fall (Fall 12) bildete sich unter Endoxan eine Rekurrensparese zurück. Bemerkenswerterweise waren 3 unserer 4 röntgenologisch gebesserten Fälle unreife Haferzell-Karzinome.

In den 9 Fällen, in denen nur eine ungenügende Teilremission zu erzielen war (C in obiger Tabelle), ließ sich röntgenologisch nur eine Hemmung des Tumorwachstums nachweisen, gelegentlich kam es zur Rückbildung von Atelektasen und dem Rückgang einer Begleitpneumonie, jedoch nicht zu röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen des Primärtumors. In allen 9 Fällen wurde eine merkliche Besserung des Allgemeinbefindens mit Rückgang des Hustens und der Auswurfmenge erzielt, außerdem klangen Temperaturerhöhungen und Leukozyten ab. In einigen Fällen ließen sich auch ein zuvor bestehender Stridor und blutiger Auswurf beseitigen.

Bei den 8 Patienten im Stadium IV - V nach Anacker war in 5 Fällen keine Besserung mehr zu erzielen (Fall 6; 15; 16; 17; 20). Dagegen ließ sich in 3 Fällen noch eine ungenügende Teilremission erreichen (Fall 2; 13; 24). Die Remissionsdauer betrug im Fall 2, wo bereits eine Metastasierung in die Leber vorlag, 1 Monat. In Fall 13, bei dem bereits metastatische Drüsen in der fossa supra clavicularis sinistra zu tasten waren, hielt die Remission rund 4,5 Monate an. In Fall 24 schließlich waren Knochenmetastasen vorhanden. Auch hier gelang es, das Fortschreiten des malignen Prozesses für 2,5 Monate aufzuhalten und eine kurzzeitige subjektive Besserung herbeizuführen.

Die Remissionen begannen durchschnittlich nach dem 30. Behandlungstag. In 1 Fall (Fall 4) bei dem es während der Behandlung mehrmals zu schweren Retentionspneumonien gekommen war, konnte eine eindeutige Besserung erst nach 2 Monaten beobachtet werden. Die Remissionsdauer war wie bereits erwähnt, in 5 Fällen nicht zu ermitteln, bei den übrigen 8 Fällen schwankte sie zwischen 1 und 7 Monaten.

Die Überlebenszeit konnte in 3 Fällen (Fall 11; 12; 13) mit 9, 12 bzw. 16 Monaten deutlich verlängert werden. In 10 Fällen war sie nicht zu ermitteln. Unter diesen 10 Fällen verdient 1 Fall jedoch besonderer Erwähnung (Fall 25), bei dem schon vor 2 Jahren bei einer Probethorakotomie ein inoperables Karzinom festge-

Fall Nr.	Verstorben	Histologische Diagnose	Heilerfolg				Remissionsbeginn in Tagen	-dauer in Monaten	BSG (2 Std) vor Therapie	BSG (2 Std) nach Therapie	Gewicht in kg	Überlebenszeit
			A	B	C	D						
1	+	Haferzell-Ca				+			64	70	- 1,7	1 Mo 11 Tge
2	?	?			+		20	1	53	60	+ 1,2	?
3	?	?				+			63	58	- 5,8	?
4	+	Haferzell-Ca		+			60	1,5	43	38	- 4,0	5 Mo 10 Tge
5	me	?				+			127	120	- 3,8	3 Mo
6	+	?				+			55	105	- 0,4	1 Mo 24 Tge
7	?	?			+		35	?	75	60	- 1,1	?
8	+	?			+		38	2,3	55	90	+ 3,0	6 Mo 12 Tge
9	me	Bronchial-Ca				+			23	126	- 11,0	3,5 Mo
10	?	Haferzell-Ca		+			36	?	10	63	± 0	?
11	+	Haferzell-Ca		+			35	1,0	30	43	- 0,8	9 Mo 14 Tge
12	me	Plattenepithel-Ca		+			35	7,0	6	22	- 0,7	12 Mo 5 Tge
13	me	Plattenepithel-Ca verhornend			+		45	4,5	35	100	- 0,8	16,5 Mo
14	+	Plattenepithel-Ca verhornend				+			91	95	- 3,0	5 Mo 22 Tge
15	+					+			100	70	- 1,0	3 Mo 12 Tge
16	?	Bronchial-Ca				+			25	?	- 5,8	?
17	+	Plattenepithel-Ca				+			18	?	+ 4,0	2 Mo 1 Tg
18	?	Plattenepithel-Ca verhornend			+		40	2,0	73	65	+ 2,0	?
19	?	Plattenepithel-Ca				+			82	86	- 2,7	?
20	me	Haferzell-Ca				+			15	21	- 7,2	2 Mo 5 Tge
21	?	Plattenepithel-Ca			+		35	?	110	95	- 2,1	?
22	+	Plattenepithel-Ca				+			113	130	?	1 Mo 16 Tge
23	+	Plattenepithel-Ca				+			66	98	- 10,9	4 Mo 17 Tge
24	+	Plattenepithel-Ca verhornend			+		41	2,5	92	94	+ 2,8	11 Mo
25	?	Plattenepithel-Ca			+		40	?	62	48	- 4,5	?
26	?	Plattenepithel-Ca			+		25	?	66	35	+ 7,9	?

stellt worden war. Während dieser 2 Jahre wurde der Patient ausschließlich zytostatisch mit Endoxan behandelt, ohne daß es zu einer erheblichen Befundverschlechterung gekommen wäre.

Die Blutsenkung verschlechterte sich in fast allen Fällen. Der 2-Stunden-Wert lag im Durchschnitt der Fälle bei der Entlassung höher als bei der stationären Aufnahme. In 9 Fällen kam es zu einer Besserung des 2-Stunden-Wertes, in 2 Fällen davon ließ sich der 2-Stunden-Wert deutlich bessern (Fall 15; 26), wobei es allerdings in einem Fall (Fall 15) sonst zu keiner klinisch objektivierbaren Besserung kam. In 2 Fällen wurde eine abschließende Kontrolle der BSG nicht vorgenommen (Fall 16; 17).

Die Gewichtskontrolle ergab ähnliche Verhältnisse, denn bei 18 Patienten kam es zu weiterem Gewichtsverlust. Er betrug zwischen 0,4 und 11,0 kg. In 6 Fällen kam es zu einer Gewichtszunahme, die sich zwischen 1,2 und 7,9 kg bewegte. Bei 1 Patienten war Aufnahme- und Entlassungsgewicht gleich geblieben und in 1 Fall wurde das Gewicht abschließend nicht mehr kontrolliert.

Die Elektrophorese wurde in 14 Fällen bei der Aufnahme der Patienten bestimmt. Für unsere Zwecke verwertbare Ergebnisse waren aber nur in 3 Fällen zu erhalten, da bei den übrigen 11 Patienten eine abschließende Kontrolle nicht vorgenommen wurde.

Zur besseren Übersicht möge nachstehende Tabelle dienen:

		Fall					
	Normal-	5		11		15	
	werte	vor	nach	vor	nach	vor	nach
Albumine	59 - 64 %	39,8	33,6	43,7	50,9	41,1	37,2
Globuline $\alpha 1$	2,8- 5 %	9,0	10,7	6,3	5,9	5,9	9,9
Globuline $\alpha 2$	4,9- 9,0 %	18,1	16,1	14,0	10,8	13,4	16,4
Globuline β	8,7-13,8 %	15,8	17,5	14,7	14,0	16,7	13,8
Globuline γ	12,1-20,0 %	17,3	22,1	21,3	18,4	22,9	22,7
Gesamt-Eiweiß	6 - 8 g %	7,7	7,2	7,1	7,2	7,0	5,6

Wie die obige Tabelle zeigt, kam es im Fall 5 unter der Endoxanbehandlung zu einer erheblichen Verschlechterung der Elektrophorese. In Fall 15 ergab sich nur eine leichte Verschlechterung. Beide Fälle sprachen auf Endoxan überhaupt nicht an. In Fall 11 hingegen zeigte sich unter der Endoxanbehandlung bei der abschließenden Kontrolle eine erhebliche Besserung im Elphorogramm. Die einzelnen Eiweißfraktionen hatten sich fast den Normalwerten angeglichen. Dieser Fall sprach gut auf Endoxan an und zeigte eine röntgenologisch nachweisbare Verkleinerung

des Primärtumors (siehe Fall 11 in der großen Übersichtstabelle).

Eine Kombinationstherapie mit Antibiotika war bei 14 Patienten erforderlich. In 12 Fällen konnte auf zusätzliche antibiotische Therapie verzichtet werden, dabei kam es in einem Fall (Fall 2) ohne antibiotische Therapie zum Rückgang einer Retentionspneumonie, während in 3 weiteren Fällen (Fall 7, 24 und 25) Husten und Auswurfmenge zurückgingen.

4. Die Endoxanverträglichkeit

a) Für eine klinisch objektivierbare Organschädigung in Form eines Leber- oder Nierenparenchymschadens ergaben sich keine Anhaltspunkte. Der Thymoltrübungstest war in 6 Fällen zur Zeit der Aufnahme in stationäre Behandlung positiv, ohne sich unter der Endoxanbehandlung weiter zu verschlechtern. In 2 Fällen ergab sich eine Verschlechterung des Thymoltrübungstestes (Fall 2; 15). In diesen Fällen waren jedoch Lebermetastasen vorhanden und die Verschlechterung des Testes somit nicht eindeutig auf die Endoxantherapie beziehbar. In den übrigen kontrollierten Fällen ergab sich vor und nach der Behandlung ein negativer Thymoltrübungstest. In 7 Fällen wurde ein abschließender Kontrolltest nicht vorgenommen.

b) Harnblasenblutungen, allergische Ekzeme und hämorrhagische Diathesen wurden bei unserem Krankengut nicht beobachtet. Nur in 2 Fällen mußte Endoxan wegen völliger Inappetenz mit Erbrechen ganz abgesetzt werden, (Fall 14; 19). In zwei weiteren Fällen war eine wiederholte Unterbrechung der zytostatischen Therapie erforderlich (Fall 17; 20).

Unverträglichkeitserscheinungen	Fall Nr.	Anzahl
Übelkeit, Erbrechen	9;14;17;19;20;23	6
Haarausfall	1;23	2
Leukopenie um 2000 und darunter	8;9;16	3
Harnblasenblutungen	-	-
Allergische Ekzeme	-	-
Hämorrhagische Diathese	-	-
Intoxikationserscheinungen insgesamt	-	11

Wie aus obiger Tabelle hervorgeht, standen die durch den parasympathicomimetischen Effekt ausgelösten Unverträglichkeitserscheinungen im Vordergrund, die in 6 Fällen in Form von Übelkeit und Erbrechen auftraten. Übelkeit und Erbrechen waren stets reversibel, und zwar kurze Zeit nach Unterbrechung der Therapie. Interes-

sant ist in diesem Punkt vielleicht noch, daß wir bei einem Patienten mit einem gleichzeitig bestehenden floriden ulcus ventriculi keinerlei Unverträglichkeitsreaktionen, auch keine verstärkte Inappetenz feststellten (Fall 7). Die Intensität der Intoxikationserscheinungen war bei unseren Fällen von der Höhe der verabreichten Gesamtdosis unabhängig. So kam es bereits nach 1,6 g Endoxan in 1 Fall zur völligen Unverträglichkeit (Fall 19) und in einem weiteren Fall (Fall 14) mußte Endoxan nach einer Gesamtdosis von 5,4 g abgesetzt werden. Andererseits wurden hohe Dosen, in einem Fall 19 g, reaktionslos vertragen (Fall 25).

Zwei Patienten beobachteten kurzzeitig ein stärkeres Ausgehen der Kopfhaare. Zu Kahlheit kam es jedoch nie (Fall 1; 23). In zwei Fällen kam es nach hoher Gesamtdosis von 12,5 bzw. 10 g zu einer Leukozytendepression (Fall 8; 9). Bei einem Patienten mußte die zytostatische Therapie nach einer Dosis von 5,1 g unterbrochen werden (Fall 16) und in einem weiteren Fall kam es nach der Entlassung aus der stationären Behandlung unter der ambulanten Therapie zu einer extremen Leukopenie mit 700 Zellen (Fall 8). Die Höhe der verabreichten Gesamtdosis kann in diesem Fall jedoch nicht angegeben werden, da nach der Entlassung die Menge des eingenommenen Medikaments unkontrollierbar war. Die erneute stationäre Aufnahme erfolgte in moribundem Zustand, so daß die Verlaufskontrolle dieser hochgradigen Leukozytendepression nicht mehr vorgenommen werden konnte.

Bei den übrigen Fällen erwies sich der Leukozytenrückgang stets als reversibel. Im allgemeinen genügte eine Unterbrechung der Therapie von 5 - 8 Tagen zur Erholung der Leukozytenwerte. Abschließend kann gesagt werden, daß wir unter einer Gesamtdosis von 3 g Endoxan niemals einen bedrohlichen Leukozytenabfall beobachteten. Die tiefsten Leukozytenwerte lagen nach 3 g Endoxan noch über 4000.

C) SCHLUSS

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Zusammenstellung der Literatur über Endoxan unter Berücksichtigung der neuesten Dosierungsvorschläge von Druckrey wird über das Therapieergebnis bei 26 Patienten mit inoperablen Bronchialkarzinomen berichtet, die ausschließlich einer zytostatischen Behandlung mit Endoxan unterzogen wurden. Von 26 behandelten Fällen sprachen 13 nicht auf die Therapie an, in 4 Fällen war mit Endoxan eine röntgenologisch nachweisbare Besserung zu erzielen, wobei sich in einem Fall auch eine Rekurrensparese zurückbildete. Drei dieser 4 Fälle waren unreife Haferzellkarzinome.

In weiteren 9 Fällen war nur eine ungenügende Teilremission zu erzielen, wobei über einen gewissen Zeitraum keine Wachstumszunahme des Tumors beobachtet werden konnte. In allen Fällen, die auf die Behandlung ansprachen, war eine subjektive Besserung zu beobachten; außerdem kam es zum Rückgang des oft quälenden Hustens und der Auswurfmenge, Temperaturerhöhungen und Leukozytose klangen ab. Bei 8 Patienten, die bereits klinisch gesicherte Fernmetastasen hatten, konnte in 3 Fällen noch eine Teilremission erreicht werden, die in einem Fall 4,5 Monate anhielt.

Die Remissionen begannen durchschnittlich nach dem 30. Behandlungstag; die Remissionsdauer schwankte zwischen einem und sieben Monaten und war in 5 Fällen nicht zu ermitteln. Nach Ablauf der Remission war Endoxan nicht mehr wirksam.

Die Überlebenszeit ließ sich in 3 Fällen mit 9, 12 bzw. 16 Monaten deutlich verlängern.

Die Blutsenkung war in nahezu allen Fällen nach Abschluß der Behandlung stärker beschleunigt als zu Beginn, während die Gewichtskontrolle immerhin noch in 6 Fällen eine Zunahme ergab, die in 1 Fall 11,0 kg betrug.

Die Elektrophorese wurde leider nur in 3 Fällen bei der Klinikaufnahme und -entlassung durchgeführt, so daß nur 3 Ergebnisse zu verwerten waren. Dabei kam es in 1 Fall, bei dem auch eine röntgenologische Besserung nachweisbar war (mit Verkleinerung des Tumors) zu einer erheblichen Besserung im Elphorogramm. In den übrigen beiden Fällen kam es zu einer weiteren Verschlechterung.

Ohne zusätzliche antibiotische Behandlung war in 1 Fall die Rückbildung einer Retentionspneumonie zu beobachten, in 2 weiteren Fällen gingen Husten und Auswurfmenge zurück.

Die Verträglichkeit kann als gut bezeichnet werden. Endoxan mußte in

2 Fällen ganz abgesetzt werden und konnte in 2 weiteren Fällen nur in größeren Intervallen verabreicht werden. Nach unseren Beobachtungen standen die durch den parasympathicomimetischen Effekt ausgelösten Unverträglichkeitserscheinungen im Vordergrund, die sich bei 6 Patienten mit Übelkeit und Erbrechen äußerten. Zu allergischen Ekzemen, hämorrhagischen Diathesen und Harnblasenblutungen kam es bei unserem Krankengut nicht. Lediglich bei 2 Patienten trat vorübergehend ein stärkerer Haarausfall auf. Eine Organschädigung konnte nicht nachgewiesen werden. Der Thymoltrübungstest wurde allerdings in 7 Fällen nicht abschließend kontrolliert. Die Stärke der Intoxikation erwies sich bei den von uns behandelten Patienten von der Höhe der verabreichten Gesamtdosis unabhängig. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Endoxan in unseren Fällen täglich verabreicht wurde, wobei nach Druckrey die höchste toxische Kumulation bestehen soll. Der Rückgang der Leukozytenwerte erwies sich stets als reversibel, sobald die Therapie um 5 - 8 Tage unterbrochen wurde. Unter einer Gesamtdosis von 3 g Endoxan kam es niemals zu einem bedrohlichen Leukozytenabfall. Die Leukozytenwerte lagen nach 3 g Endoxan in allen Fällen noch über 4000. Die Anämie, die bei fast allen Patienten zunahm, muß naturgemäß als krankheitsbedingt angesehen werden. Die Thrombozytenwerte sanken nie unter die bedrohliche Grenze ab, so daß keine Blutungen beobachtet wurden.

Wenn auch eine Heilung in keinem Fall möglich war, so konnten wir doch bei der Hälfte unserer Patienten eine Linderung des fortgeschrittenen Leidens erreichen. In einigen Fällen wurde sogar eine temporär objektivierbare Besserung erzielt. Besonders aussichtsreich für eine zytostatische Behandlung scheinen auch nach unseren Erfahrungen die unreifen malignen Neubildungen zu sein. Die optimale Behandlung liegt allerdings vorläufig immer noch in der Hand des Chirurgen. Die gleichzeitige zytostatische Behandlung vor und nach der Operation, wie sie heute an großen Krankenhäusern bereits gehandhabt wird, dürfte jedoch nicht mehr zu umgehen sein.

LITERATUR

1 H. Arnold, F. Bourseaux, N. Brock: Arzneimittelforschung 11 (1961) 143 - 158

2 H. Wilmanns: "Klinische Grundlagen der Chemotherapie maligner Tumoren". Oncologia 14 (1961) 232 - 238

3 H. Gerhartz, D. Algenstaedt und J. Kessel: Grundlagen zur Chemotherapie mit Endoxan. Internist 1 (1960) 278 - 292.

4 H. Arnold, F. Bourseaux: Angewandte Chemie 70 (1958) 339

5 H. Arnold: in H. Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren (2. Bielefelder Symposion). Stuttgart: F. K. Schattauer 1960. 12 (1960)

6 H. Arnold, F. Bourseaux und N. Brock: Naturwissenschaften 64 (1958)

7 N. Brock: in H. Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren (1. Bielefelder Symposion). Druck: Asta-Werke Brackwede 1958. 3 (1958)

8 N. Brock: Strahlentherapie (Sonderband) 41, 135, 347 (1959)

9 N. Brock, H. Wilmanns: Dtsch. med. Wochenschrift 1958, 453

10 G. E. Foley, O. M. Friedman und B. P. Drolet: Cancer Research 21 (1961) 57 - 63

11 R. Gross und G. Wulf: in Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren (2. Bielefelder Symposion) Stuttgart: F. K. Schattauer 1960. 56 (1960)

12 H. Gerhartz: Cytostatica und ihre Wirkung auf die Hämopoese, Hämoblastosen und Geschwülste. Habil.-Schrift. Berlin 1958

13 H. Gerhartz: in Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren (2. Bielefelder Symposion) Stuttgart: F. K. Schattauer 1960. 61, 86 (1960)

14 N. Brock: Arzneimittelforschung 1 (1958)

15 L. Löhr: in H. Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren (1. Bielefelder Symposion) Druck: Asta-Werke Brackwede 1958. 36 (1958)

16 L. Löhr: in H. Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren (2. Bielefelder Symposion) Stuttgart: F. K. Schattauer 1960. 36 (1960)

17 F. R. White: Cancer Chemother. Rep. 3, 21 (1959)

18 Powers, E. L. und J. H. Pommery: Ann. N. Y. acad. Sci. 68, 702 (1958

19 H. Gerhartz: Berl. Med. 27 (1958

20 H. Gerhartz: Ärztl. Wochenschrift (1959) 255.

21 Druckrey, H. u. D. Schmähl: in Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren (2. Bielefelder Symposion). Stuttgart: F. K. Schattauer 1960. 16 (1960)

22 K. Sugiura, F. A. Schmid und M. M. Schmid: Cancer Research 21 (1961) 1412-1420

23 D. S. Martin: Cancer Chemother. Report 10 (1960) 57-59

24 R. L. Wall u. F. G. Conrad: Arch. of Int. Med. 108 (1961) 456-482

25 N. Gerlich: in Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren (2. Bielefelder Symposion). Stuttgart: F. K. Schattauer 1960. 80 (1960)

26 M. Lane: Cancer Chemother. Rep. 3, 21 (1959)
27 G. Falkson u. E. J. Schulz: Brit. J. Dermatol. 72 (1960) 296-301
28 H. Kallenbach u. C. Schattenfroh: Langenbecks Arch. klin. Chirurgie 296 (1961) 517-527
29 H. Gerhartz: Arzneimittelforschung 11 (1961) 191-194
30 P. Obrecht: Strahlentherapie (Sonderbd) 41 (1959) 358
31 R. Gross: Medizinische 1959, 650
32 J. Lemke, H. H. Stange u. K. Rumphorst: Landarzt 724 (1959)
33 S. Ritter: in Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren (1. Bielefelder Symposion) Druck: Asta-Werke Brackwede 1958. 34 (1958)
34 H. Saitmacher: Strahlentherapie 107, 94 (1959)
35 H. Gerhartz: in Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren (2. Bielefelder Symposion) Stuttgart: F. K. Schattauer 1960. 61, 86 (1960)
36 R. Gross, G. Wulf und K. Lambers: in Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren (2. Bielefelder Symposion). Stuttgart: F. K. Schattauer 1960. 95 (1960)
37 U. Bierbrauer: Folia hämat. Neue Folge 5 (1961) 143-161
38 H. Theisen: Geburtshilfe u. Frauenheilkunde 19 (1959) 252
39 Cuno u. Susanne Wieland: Münch. Med. Wochenschrift 103 (1961) 44: 2160-2163
40 R. Du Mesnil de Rochemont, D. Ringleb u. H. Schneider: Strahlentherapie 109, 211 (1959)
41 R. Gross: in Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren (1. Bielefelder Symposion) Druck: Asta-Werke Brackwede 1958. 22, 35 (1958)
42 E. Scherer u. D. Ringleb: in Wilmanns: Chemotherapie malig. Tumoren (2. Bielefelder Symposion). Stuttgart: F. K. Schattauer 1960. 71 (1960)
43 H. Frenzel, C. H. Schulz: Strahlentherapie 117 (1962) 514
44 H. Druckrey: in Wilmanns: Chemotherapie malig. Tumoren (2. Bielefelder Symposion). Stuttgart: F. K. Schattauer 1960. 181 (1960)
45 G. Bromig: in Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren (2. Bielefelder Symposion). Stuttgart: F. K. Schattauer 1960. 172 (1960)
46 H. Gerhartz: Strahlentherapie (Sonderbd) 41, 116 (1959)
47 F. Kapischke: in Wilmanns: Chemotherapie maligner Tumoren (2. Bielefelder Symposion). Stuttgart: F. K. Schattauer 1960. 176 (1960)
48 H. Druckrey, D. Steinhoff, N. Nakayama, R. Preussmann, K. Anger: Experimentelle Beiträge zum Dosisproblem in der Krebs-Chemotherapie und zur Wirkungsweise von Endoxan, Deutsche Medizinische Wochenschrift 13, 14 (1963)
49 H. Berndt, H. I. Gütz, A. Hörnecke, M. Wolf: Das Schicksal bei unbehandeltem Bronchialkarzinom; Münchener Medizinische Wochen-

schrift 24 (1963) 1262-1267
50 Raimond H. Bishop Jr., MC: Referat aus "Augsburger Fortbildungstage für praktische Medizin" 29. -31. März 63.

LEBENSLAUF

Am 24. September 1933 wurde ich als Sohn des geschäftsführenden Direktors der "Bayern"-Versicherung, Dr. Paul Töpfner und seiner Ehefrau Luise, geb. Pfeifer, in München geboren. Ich trat am 1. Sept. 1939 in die Volksschule an der Südl. Auffahrtsallee in München ein, die ich bis zum Abschluß der 4. Klasse besuchte. 1944 verließen meine Mutter, meine 3 Geschwister und ich München und zogen auf unseren Hof in der Nähe von Trostberg/Alz. Bedingt durch die Wirren der Nachkriegszeit und durch die Entlassung meines Vaters durch die amerikanische Militärbehörde konnte ich erst 1946 in eine höhere Schule eintreten. Ich besuchte zuerst die Oberrealschule Gräfelfing 2 Jahre lang. 1948 trat ich in die Oberrealschule mit Gymnasium in Traunstein ein, wo ich 1954 die Reifeprüfung ablegte. Nach dem Abschluß der höheren Schule in Traunstein studierte ich in München Medizin, legte im Sommer 1957 die ärztliche Vorprüfung und 1960 die Staatsprüfung ab.

Im Jahre 1959 heiratete ich meine Frau, Sigrid Töpfner, geb. Miller. Unserer Ehe entstammen 2 Kinder.

Während meiner Medizinalassistentenzeit arbeitete ich 5 Monate an der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses rechts der Isar und anschließend für weitere 6 Monate im Kreiskrankenhaus Trostberg ebenfalls auf der chirurgischen Abteilung. Am 1. Jan. 1961 begann ich meine interne Pflichtzeit im Krankenhaus des III. Ordens in München-Nymphenburg, wo ich 7 Monate blieb. Vom 1. 8. 1962 bis 15. 1. 1963 arbeitete ich als Medizinalassistent in der Abteilung für Pathologie im Krankenhaus München-Schwabing. Am 15. Januar 1963 trat ich in die Privatklinik Dr. Haas in der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung ein, wo ich bis 15. 5. als Med. -Assistent und anschließend bis 1. 7. 63 als Assistenzarzt tätig war. Seit 1. 8. 1963 arbeite ich im städt. Krankenhaus München-Schwabing in der II. Chirurgischen Abteilung.